

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
PROF. DR. MED. BERNHARD M. GRAF, MSC.
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Untersuchung der zerebralen Hämodynamik und des zerebralen
Metabolismus bei operativer Myokardrevaskularisation:**

**Konventionelle Herz-Lungen-Maschine (HLM)
versus
Minimierte Extrakorporale Zirkulation (MECC)**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Tanja Krutina

2010

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
PROF. DR. MED. BERNHARD M. GRAF, MSC.
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Untersuchung der zerebralen Hämodynamik und des zerebralen
Metabolismus bei operativer Myokardrevaskularisation:**

**Konventionelle Herz-Lungen-Maschine (HLM)
versus
Minimierte Extrakorporale Zirkulation (MECC)**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Tanja Krutina

2010

Dekan:

Prof. Dr. Bernhard Weber

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Bernhard M. Graf, MSc.

2. Berichterstatter:

PD Dr. Michael Hilker

Tag der mündlichen Prüfung:

15. März 2010

**Für meine Eltern
Wilhelmine und Karl-Heinz
Krutina**

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	Seite 1
Zerebrale Hämodynamik.....	Seite 2
Zerebraler Metabolismus.....	Seite 3
Zerebrale Ischämie- Biochemischer Marker.....	Seite 3
2. Patienten und Methoden.....	Seite 5
2.1 Patienten und Studiendesign.....	Seite 5
2.2 Anästhesiologisches Management.....	Seite 5
2.3 Operationsverfahren.....	Seite 6
Operationsdurchführung unter Einsatz der MECC.....	Seite 6
Operationsdurchführung unter Einsatz der konventionellen Herz-Lungen-Maschine.....	Seite 7
2.4 Datenerfassung.....	Seite 9
Kardiopulmonale Hämodynamik.....	Seite 9
Zerebrale Hämodynamik.....	Seite 10
Transkranielle Dopplersonographie (TCD).....	Seite 10
Zerebraler Metabolismus.....	Seite 12
Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS).....	Seite 12
Sauerstoff- und Substratmetabolismus im Bulbus venae jugularis.....	Seite 13
Zerebrale Ischämie- Biochemischer Marker.....	Seite 16
Neuronenspezifische Enolase (NSE).....	Seite 16
Messzeitpunkte.....	Seite 17
2.5 Datenauswertung und statistische Methoden.....	Seite 18

3. Ergebnisse.....	Seite 19
3.1 Kardiopulmonale Hämodynamik.....	Seite 19
3.2 Zerebrale Hämodynamik.....	Seite 23
Transkranielle Dopplersonographie (TCD).....	Seite 23
3.3 Zerebraler Metabolismus.....	Seite 24
Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS).....	Seite 24
Sauerstoff- und Substratmetabolismus im Bulbus venae jugularis.....	Seite 25
3.4 Zerebrale Ischämie- Biochemischer Marker.....	Seite 27
Neuronenspezifische Enolase (NSE).....	Seite 27
4. Diskussion.....	Seite 28
Transkranielle Dopplersonographie (TCD).....	Seite 28
Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS).....	Seite 30
Sauerstoff- und Substratmetabolismus im Bulbus venae jugularis.....	Seite 31
Neuronenspezifische Enolase (NSE).....	Seite 32
Einschränkungen.....	Seite 33
5. Zusammenfassung.....	Seite 34
6. Literaturverzeichnis.....	Seite 35
Danksagung.....	Seite 42
Lebenslauf.....	Seite 43

1. Einleitung

Mit der Herz-Lungen-Maschine, die John Heysham Gibbon jr. (1903-1973) entwickelte, gelang es im Jahre 1953 erstmals eine Patientin im totalen kardiopulmonalen Bypass zu operieren [1]. Die erste aortokoronare Bypassoperation wurde 1967 durch René G. Favoloro (1923-2000) unter Einsatz der Extrakorporalen Zirkulation (EKZ) durchgeführt. Seit dieser Zeit ist die Zahl der Patienten, die unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine operiert werden, enorm angestiegen und es werden derzeit weltweit ca. 2000 operative Eingriffe pro Tag mit der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt [2,3]. Die Extrakorporale Zirkulation gilt nach wie vor als Schlüsseltechnologie in der Koronarchirurgie [13]. Bezüglich der Anwendung der Herz-Lungen-Maschine wurden zahlreiche Untersuchungen durchgeführt, die dazu beigetragen haben, die Technik der Herz-Lungen-Maschine zu modifizieren und die negativen Einflüsse, die durch den kardiopulmonalen Bypass entstanden sind, zu reduzieren [4]. Als Ergebnis der verbesserten Technik und der reduzierten Komplikationsrate wurden zunehmend auch ältere Patienten der aortokoronaren Bypassoperation unterzogen. Daraus resultierte ein weiteres Problem, denn gerade das Patientenalter gilt als signifikanter Risikofaktor für neurologische Defizite nach kardiopulmonalem Bypass an der Extrakorporalen Zirkulation [5,6]. Es konnte ermittelt werden, dass ca. 7-61% der Patienten, die an der Herz-Lungen-Maschine operiert wurden, vorübergehende neurologische Defizite, und 2-23% dauerhafte postoperative neurologische Defizite, aufwiesen [7,8,9]. Aus diesem Grund wurden weitere Techniken entwickelt, die einerseits die Vorteile der Herz-Lungen-Maschine beibehalten, jedoch die Nachteile wie neurologische Komplikationen minimieren sollten.

Seit 1998 leistete man am Universitätsklinikum Regensburg Pionierarbeit in der Entwicklung minimierter EKZ-Systeme [13]. Schrittweise wurde die konventionelle Herz-Lungen-Maschine modifiziert: Verzicht auf venöses Reservoir, kein Blut-Luft-Kontakt durch vollständig geschlossenes Schlauchsystem, kein Kardiotomiesauger, Reduzierung der Fremdoberfläche und Beschichtung des Schlauchsystems mit Heparin oder Albumin [BiolineTM und SoftlineTM MAQUET Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Germany].

Somit stellt die Minimierte Extrakorporale Zirkulation (MECC) als ein optimiertes extrakorporales Perfusionssystem, welches vollständig geschlossen, komplett heparinbeschichtet und ausschließlich mit einer Zentrifugalpumpe betrieben wird, heute ein weltmarktfähiges Produkt dar [13]. Retrospektive Studien konnten zeigen, dass sich die Minimierte Extrakorporale Zirkulation positiv auf die negativen Einflüsse der Herz-Lungen-Maschine, wie systemische inflammatorische Reaktionen, Blutzelltraumatisierung, Hämodilution und Gerinnungsstörungen, auswirkt [10,11].

Liebold et al. konnte 2005 in einer prospektiven Studie zeigen, dass die Minimierte Extrakorporale Zirkulation (MECC) im Vergleich zu einer konventionellen Herz-Lungen-Maschine positive Einflüsse auf die zerebrale Oxygenierung aufweist [12].

Die hier vorliegende wissenschaftliche Untersuchung wurde durchgeführt, um den Einfluss der beiden EKZ-Systeme (konventionelle Herz-Lungen-Maschine versus MECC) auf die zerebrale Hämodynamik und den zerebralen Metabolismus der Patienten zu erfassen und auszuwerten. Angewendet wurden verschiedene Messprinzipien des Neuromonitorings, mit dem Ziel Ergebnisse über das zerebrale Sauerstoffangebot und den zerebralen Sauerstoff- bzw. Substratmetabolismus zu erhalten.

Zerebrale Hämodynamik

Die zerebrale Hämodynamik wurde mit Hilfe der Transkraniellen Dopplersonographie (TCD) untersucht. Hier wurde die Blutflussgeschwindigkeit der A. cerebri media (ACM) mit einem gepulsten Ultraschall mit geringer Sendefrequenz (1-2MHz) gemessen, wozu der Schallkopf transtemporal an einer Stelle platziert wird, die dünn genug ist, um vom Dopplerschall mit ausreichender Intensität durchdrungen zu werden. Bei konstantem Gefäßdurchmesser entspricht die Blutflussgeschwindigkeit dem zerebralen Blutfluss. Somit konnten an Hand der Messergebnisse der TCD Aussagen über den zerebralen Blutfluss und damit über die Hirndurchblutung, also die Makroperfusion des Gehirns, getroffen werden.

Zerebraler Metabolismus

Die Überwachung des zerebralen Sauerstoffmetabolismus beruht auf dem Fick'schen Prinzip, demnach ergibt sich der Sauerstoffverbrauch des Gehirns aus dem Produkt des zerebralen Blutflusses und der arterio-jugularvenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz ($ajDO_2$). Nimmt der zerebrale Blutfluss ab, gilt die physiologische Annahme, dass dies durch eine Zunahme der Sauerstoffextraktion im Gehirn kompensiert wird. Auf diesen Vorstellungen beruhen zwei verschiedene Messverfahren: die zerebrale Oxymetrie mittels Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS), die Auskunft über die regionale Sauerstoffversorgung des Gehirns gibt, und die Messung der jugularvenösen Sauerstoffsättigung im Bulbus venae jugularis (SjO_2), die eine Aussage über das Sauerstoffangebot in der jeweiligen Großhirnhemisphäre ermöglicht. Ist das zerebrale Sauerstoffangebot, trotz Maximalwerten, nicht in der Lage, den zerebralen Sauerstoffverbrauch zu decken, kommt es zu einer gesteigerten anaeroben Glykolyse. Diese anaerobe Glykolyse lässt sich mit erhöhten arteriellen ($aLac$) und jugularvenösen Laktatwerten ($ajDL$) nachweisen. Eine pathologische Laktatfreisetzung steht somit für ein unzureichendes zerebrales Sauerstoffangebot. Mit den erhaltenen Werten sollen Aussagen über die Mikroperfusion des Gehirns und den zerebralen Metabolismus während des kardiopulmonalen Bypasses getroffen werden.

Zerebrale Ischämie- Biochemischer Marker

Zusätzlich wurde die Neuronenspezifische Enolase (NSE) im Serum der Patienten, sowohl präoperativ nach Narkoseeinleitung, als auch postoperativ nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses gemessen, und somit deren Veränderung durch die Operation bewertet. Die NSE ist in verschiedenen Isoformen in den Neuronen des Gehirns und des peripheren Nervensystems, sowie in neuroendokrinen Zellen enthalten. Ein Anstieg der postoperativen Werte der Neuronenspezifischen Enolase entspricht einer zerebralen Ischämie während der Operation.

Zusammenfassend soll diese prospektiv randomisierte Studie erstmals die zerebrale Hämodynamik, wie auch den zerebralen Sauerstoff- und Substrat-

metabolismus der Patienten vergleichen, an denen elektiv eine aortokoronare Bypassoperation durchgeführt wurde, welche entweder unter Zuhilfenahme der konventionellen Herz-Lungen-Maschine oder der Minimierten Extrakorporalen Zirkulation (MECC) erfolgte. Durch die gewonnenen Ergebnisse sollen Aussagen über die zerebrale Makro- bzw. Mikroperfusion getroffen werden. Des Weiteren soll eine zerebrale Ischämie während der Operation durch einen Anstieg der spezifischen Marker erkannt werden und bezüglich der beiden Operationstechniken (konventionelle Herz-Lungen-Maschine versus MECC) verglichen werden.

2. Patienten und Methoden

2.1 Patienten und Studiendesign

Nach Prüfung und Genehmigung durch die Ethikkommission wurden von Juni 2005 bis Mai 2007 insgesamt 40 Patienten mit Indikation zur elektiven aortokoronaren Bypassoperation in die Studie aufgenommen. Die Untersuchung wurde nach einem prospektiven randomisierten Studiendesign durchgeführt, dabei wurden die Patienten zufällig auf die zwei zu untersuchenden Gruppen aufgeteilt. 20 Patienten wurden unter Einsatz der konventionellen Herz-Lungen-Maschine (HLM) operiert, weitere 20 Patienten unter Einsatz der Minimierten Extrakorporalen Zirkulation.

Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten, die in den letzten sechs Monaten vor der Operation einen akuten Myokardinfarkt erlitten hatten, sich für eine Reoperation vorstellten, hämodynamisch instabil waren und bei denen, hämorrhagische Diathesen oder eine Hyperkoagulabilität anamnestisch beschrieben waren. Weitere Ausschlusskriterien waren apoplektischer Insult, intrakranielle Tumore, relevante extra- und intrakranielle Stenosen der Hirnarterien, psychiatrische Erkrankungen und Demenz.

2.2 Anästhesiologisches Management

Alle Patienten erhielten zur Anxiolyse am Vorabend, wie auch am Operationstag, jeweils 10-30mg Dikaliumclorazepat (Tranxilium®). Die Narkoseeinleitung erfolgte standardisiert mit 4µg/kgKG Fentanyl und der titrierenden Gabe des Hypnotikums Etomidat. Zur Erleichterung der orotrachealen Intubation wurde das Muskelrelaxans Pancuronium 0,1mg/kgKG verabreicht. Zur Weiterführung der Allgemeinnarkose am kardiopulmonalen Bypass wurde in der HLM-Gruppe das volatile Anästhetikum Sevofluran 0,6MAC und in der MECC-Gruppe das Hypnotikum Propofol in einer Dosierung von 4mg/kgKG/h verwendet.

2.3 Operationsverfahren

Die aortokoronare Bypassoperation wurde unter Zuhilfenahme der Extrakorporalen Zirkulation (EKZ) durchgeführt. In Intubationsnarkose und Rückenlage wurde nach sterilem Abwaschen und Abdecken eine mediane Sternotomie durchgeführt. Zeitgleich erfolgte die Präparation der V. saphena magna und der A. thoracica interna. Vor dem Absetzen der A. thoracica interna wurde Heparin systemisch appliziert, anschließend der Thymusrest durchtrennt und das Perikard eröffnet. In Folge wurde die Herz-Lungen-Maschine durch Kanülierung der Aorta ascendens sowie des rechten Vorhofs mittels Two-Stage-Kanüle angeschlossen. An der Extrakorporalen Zirkulation (EKZ) erfolgte die Okklusion der Aorta und die Kardioplegielösung wurde druckgesteuert in die Aortenwurzel eingebracht. Beim Einsatz der konventionellen Herz-Lungen-Maschine erfolgte die Myokardprotektion mit der Kardioplegielösung nach Bretschneider, beim Einsatz der Minimierten Extrakorporalen Zirkulation (MECC) mit der Kardioplegielösung nach Calafiore [13,18]. Am stillgelegten Herzen wurden die distalen Anastomosen platziert. Bei partiell ausgeklemmter Aorta ascendens wurden die zentralen, proximalen Anastomosen der Bypässe an der Aorta genäht. Nach Entlüftung der Bypässe wurde der Blutstrom wieder freigegeben. Weiter wurden Schrittmacherelektroden an Vorhof und Ventrikel angebracht und Drainagekatheter in den Perikardraum eingelegt. Nach Entwöhnung von der EKZ und stabiler Hämodynamik wurde dekanüliert, die Inzisionsstellen übernäht und Heparin mit Protamin im Verhältnis 1:1 antagonisiert. Abschließend wurde das Perikard readaptiert und der Thorax mit peristernalen Einzeldrahtcerclagen verschlossen. Die Faszie, die Muskulatur, das subkutane Fettgewebe und die Haut wurden genäht.

Operationsdurchführung unter Einsatz der MECC

Die Universitätsklinik Regensburg leistete in der Entwicklung minimierter EKZ-Systeme Pionierarbeit, von 1998 bis Ende 2007 wurden bereits über 2000 aortokoronare Bypassoperationen unter Einsatz der MECC durchgeführt [13].

Das MECC-System® (Maquet Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Germany) ist ein geschlossenes Perfusionssystem ohne Blut-Luft-Kontakt, bestehend aus einem sehr kurzen Schlauchsystem mit wenigen Konnektionsstellen. Das

komplett, „tip-to-tip“ beschichtete System (Bioline-Coating, Maquet Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Germany) verfügt über ein Standardfüllvolumen von ca. 500ml. Die Komponenten des Systems umfassen einen Membranoxygenator (MECC Quadrox D), eine Zentrifugalpumpe (Rotaflow®), eine Tischlinie (3/8“, 180cm), eine venöse Zweistufenkanüle (BE-TS 3240 MECC), eine Aortenkanüle (BE-A20-5105 MECC), sowie einen 1000ml-Beutel mit Doppellueranschluss (Isotonische Natriumchloridlösung) [14].

Heparinisierung:

Da die MECC-Systeme komplett, „tip-to-tip“ Heparin-beschichtet sind, konnte der ACT-Zielbereich auf 250-280sec reduziert werden. In dieser Konsequenz wurden die Patienten vor der EKZ nur mehr mit 150IE/kgKG Heparin antikoaguliert [13,15]. Dies entspricht der Hälfte, der für den Einsatz der konventionellen Herz-Lungen-Maschine erforderlichen Heparindosis.

Kardioplegischer Herzstillstand:

Als Kardioplegielösung wurde bei der Operation unter Einsatz der MECC die Blutkardioplegie nach Calafiore verwendet, weil es damit zu keinem nennenswerten Volumenzuwachs kommt. Das Verfahren nach Calafiore stellt eine Blutkardioplegieapplikation unter Verwendung einer Kaliumchlorid-Magnesiumsulfat-Lösung (30ml Kaliumchlorid 14,9% und 6ml Magnesiumsulfat 50%) dar [13,15,18].

Operationsdurchführung unter Einsatz der konventionellen Herz-Lungen-Maschine

Als konventionelle Herz-Lungen-Maschine wurde die HL30 (Maquet Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Germany) mit offenem Reservoir (D774 Venocard Dideco, Sorin Group Italia, Modena, Italy), arteriellem Blutfilter (ABF) und unterschiedlich bestückten Membranoxygenatoren (Hilite Rheoparin, MEDOS Medizintechnik AG, Stolberg, Germany) eingesetzt. Das Maschinenset inklusive des ABF (Quard-Saveline, Maquet Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Germany), sowie die Tischlinien wurden identisch, wie in der MECC-Gruppe, verwendet. Als arterielle Kanüle wurde eine A22-5106 Standard verwendet, die V900-11 als

venöse Kanüle. Das Standardfüllvolumen betrug 1200ml und bestand aus 500ml Jonosteril (Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany), 500ml Gelafundin 4% (Braun Melsungen AG, Melsungen, Germany) und 200ml Mannit 20% (Serag Wiessner KG, Naila, Germany). Dem Primingvolumen wurde 100IE/kgKG Heparin zugesetzt [13,16].

Heparinisierung:

Die Antikoagulation erfolgte standardmäßig mit 300-400IE/kgKG Heparin (inklusive dem Heparin im Füllvolumen der EKZ), so dass ACT-Werte >400sec erreicht wurden [13,17].

Kardioplegischer Herzstillstand:

Zur Kardioplegie wurden hochvolumige Lösungen, wie z.B. die HTK-Lösung nach Bretschneider (Custodiol, Dr. F. Köhler Chemie, Alsbach-Hähnlein, Germany), angewandt. Diese Lösung enthält Kaliumchlorid 9,0mmol/l, Natriumchlorid 15,0mmol/l, Kaliumhydrogen-2-oxoglutarat 1,0mmol/l und Magnesiumchlorid 4,0mmol/l (Zusätze: Histidin, Histidin-HCL, Tryptophan und Mannit) [18].

Abbildung 1. HLM links, MECC rechts



2.4 Datenerfassung

Kardiopulmonale Hämodynamik

Perioperativ wurden bei allen Patienten der Herzrhythmus und die Herzfrequenz mit einem 5-Kanal-EKG (Ableitungen II, aVF, V5) mit kontinuierlicher ST-Streckenanalyse (Monitor SC 9000, Dräger Medical GmbH, Lübeck, Germany) überwacht. Zugleich wurden mit diesem Monitor der Firma Dräger die Oxygenierung des arteriellen Blutes mittels der Pulsoxymetrie, der prozentuale Anteil des CO₂ im endtidalen Gasgemisch mit der Kapnometrie (etCO₂), sowie die Temperatur (rektal und mit Hilfe des Pulmonalkatheter), kontinuierlich gemessen. Die Blutdruckmessung erfolgte intraarteriell über einen 20G Katheter (BD Insyte-WTM, BD Medical, Haryana, India) in der A. radialis, womit auch kontinuierlich der mittlere arterielle Druck (MAP) überwacht wurde. Jeder Patient erhielt einen zentralen Venenkatheter (7 Fr. Arrow-HowesTM Multi-Lumen Central Venous Catheterization Set, Arrow International, Reading PA, USA) zur Messung des zentralen Venendrucks (ZVD) und zur Applikation von Medikamenten. Mittels Pulmonalkatheter (8,5 Fr. Percutaneous Sheath Introducer Set, Arrow International, Reading PA, USA) wurden die Pulmonalarteriendrücke und der Wedgedruck (PCWP= pulmonaler Kapillardruck) gemessen. Weiterhin wurde nach der modifizierten Thermodilutionstechnik das Herzzeitvolumen (HZV) bestimmt. Aus dem Quotienten HZV zur Körperoberfläche wurde als weiterer Parameter der Herzindex, Cardiac Index (CI), berechnet [19]. Mit dem Blutgasanalysegerät (880 GasCheck, Bayer AG, Leverkusen, Germany) wurden die arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂), der arterielle Sauerstoffpartialdruck (paO₂), der arterielle Kohlendioxidpartialdruck (paCO₂), die Hämoglobinkonzentration (Hb), sowie die arterielle Glucose- und Laktatkonzentration, bestimmt. Aus diesen Werten konnte der arterielle Sauerstoffgehalt CaO₂, wie folgt berechnet werden: $CaO_2 = SaO_2 \times [Hb] \times 1,34 + paO_2 \times 0,0031$ [20]. Weiter wurde das arterielle Sauerstoffangebot an die Organe DaO₂ aus dem Produkt von CI und CaO₂ ermittelt [20].

Zerebrale Hämodynamik

Transkranielle Dopplersonographie (TCD)

Die Transkranielle Dopplersonographie stellt eine nicht invasive Untersuchungsmethode der basalen intrakraniellen Arterien dar, welche 1982 von Aaslid et al. in den klinischen Alltag eingeführt wurde [21].

Grundlagen:

Dieses Verfahren beruht auf dem sog. Dopplereffekt: befinden sich Grenzflächen in Bewegung, tritt beim reflektierten Ultraschall eine Frequenzverschiebung gegenüber der Sendefrequenz auf. In Blutgefäßen wird der Ultraschall vor allem an Erythrozyten reflektiert. Die Frequenzverschiebung (Doppler-Shift) an den Erythrozyten wird registriert und ist der Blutflußgeschwindigkeit im untersuchten Gefäß proportional. Unter der Annahme, dass der Querschnitt (A) des beschallten Gefäßes konstant ist, sind Änderungen der mittleren Flussgeschwindigkeit proportional den Änderungen der zerebralen Durchblutung (CBF) [21,22,23]:

$$CBF = CBFV \times A,$$

[CBFV = zerebrale Blutflußgeschwindigkeit (Cerebral Blood Flow Velocity)].

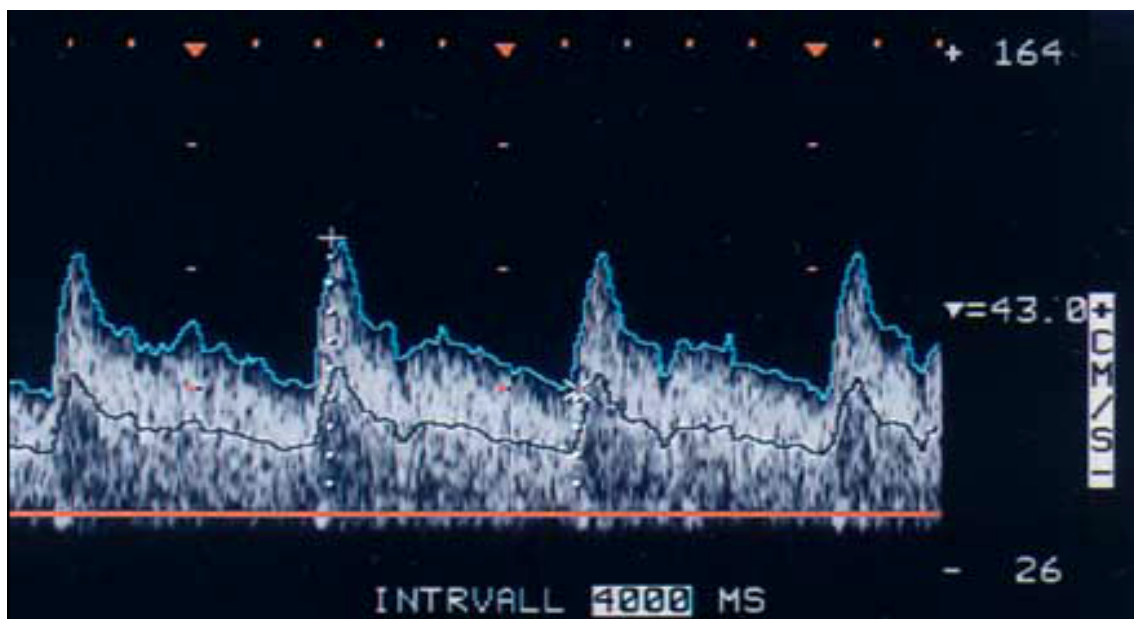
Um die Schädelkalotte zu durchdringen, verwendet man einen gepulsten Ultraschall mit geringer Sendefrequenz (1-2MHz). Für die dopplersonographische Überwachung während kardiochirurgischer Eingriffe empfiehlt sich die Messung an der A. cerebri media (ACM). Hierzu wird der Schallkopf transtemporal platziert, an einer Stelle, die dünn genug ist, um vom Dopplerschall mit ausreichender Intensität durchdrungen zu werden. In 2-10% der Fälle ist es nicht möglich ein geeignetes Schallfenster zu finden, um Strömungssignale zu erhalten [21,22,23,24].

Praktische Durchführung:

Zum Auffinden der A. cerebri media (ACM) wurde zunächst die Aufzweigung der A. carotis interna in die A. cerebri anterior und die A. cerebri media mit dem Schallkopf aufgesucht und anschließend die Eindringtiefe soweit verringert, bis

die Blutflußgeschwindigkeit in der A. cerebri media (ACM) ihren Maximalwert erreichte und idealerweise nur noch das Signal der A. cerebri media zur Darstellung kam. Unmittelbar präoperativ wurde die Sonde platziert und nach Erreichen der bestmöglichen Signalqualität mit einem gepolsterten Band an dieser Stelle fixiert. Dadurch konnte während der gesamten Operation bei unveränderter Eindringtiefe ein konstanter Schallwinkel eingehalten werden. Zur Verwendung kam bei dieser Untersuchung das Gerät Companion III SMV (Nicolet-EME GmbH, Kleinostheim, Germany).

Abbildung 2. Signalkurve der A. cerebri media (ACM)



Datenauswertung:

Gemessen wurde die mittlere Blutflußgeschwindigkeit in der A. cerebri media (MCAV) in cm/s zu den beschriebenen Messzeitpunkten. Aus dem Produkt der MCAV und des arteriellen Sauerstoffgehaltes CaO_2 wurde der pCOS gebildet, wobei der pCOS die relative Veränderung des zerebralen O_2 -Gehaltes darstellt. Zur Auswertung wurde der pCOS Ausgang (Ausgangswert) gleich „null“ gesetzt und die Veränderungen zu den verschiedenen beschriebenen Messzeitpunkten graphisch dargestellt.

Zerebraler Metabolismus

Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS)

Die Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) wurde 1977 von Jöbsis [25] erstmalig beschrieben und ist ein nicht invasives Verfahren zur regionalen Erfassung des zerebralen Sauerstoffmetabolismus. Mit dieser Methode wird die zu erwartende Gewebehypoxämie während Phasen von Hypoxie und zerebraler Minderdurchblutung erfasst.

Grundlagen:

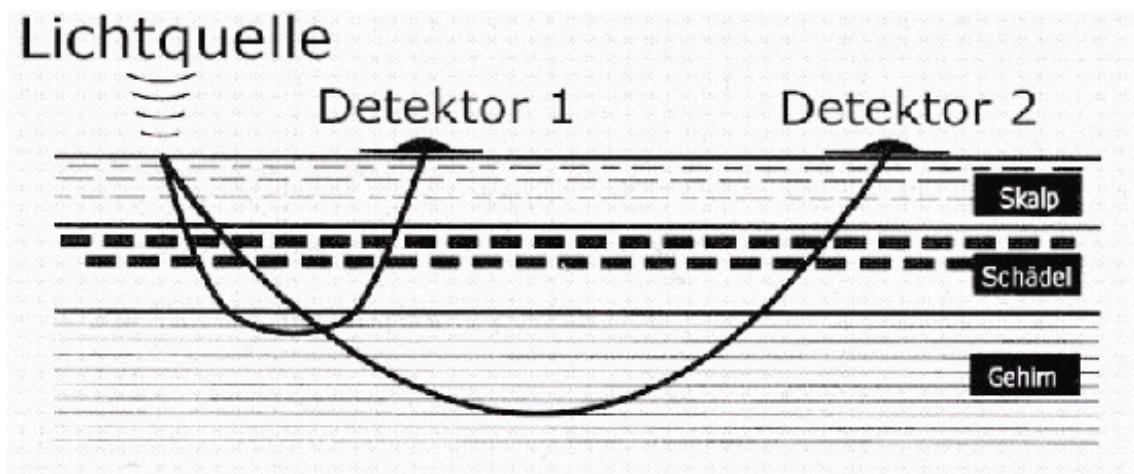
Das Messprinzip beruht auf zwei Eigenschaften:

1. Die im Gehirngewebe befindlichen Chromophoren, das oxy- und desoxygenierte Hämoglobin, weisen für bestimmte Wellenlängen unterschiedliche Absorptionsspektren auf [26]. Oxyhämoglobin hat ein Absorptionsmaximum bei 850nm, Desoxyhämoglobin hingegen bei 760nm.
2. Licht im Nah-Infrarotbereich ($\lambda = 700\text{-}950\text{nm}$) kann biologisches Gewebe einige Zentimeter durchdringen und wird je nach Gewebetyp und vorliegenden Chromophoren unterschiedlich absorbiert und reflektiert [27].

Aufgrund der unterschiedlichen Absorptionsmaxima von Oxy- und Desoxyhämoglobin kann die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins gemessen werden. Da die Blutgefäße etwa 600-1000mgHb/100g Hirngewebe enthalten und sich das gesamte Blutvolumen des Gehirns auf ca. 75% venöses Blut, 20% arterielles Blut und 5% kapilläres Blut verteilt, zeigt das erhaltene Signal vorwiegend die zerebrovenöse Sättigung an [28].

Der NIRS-Sensor hat eine Lichtquelle und zwei Photodetektoren im Abstand von 30-40mm, die das in parabolischer Art am Gewebe reflektierte Licht erfassen. Der Photodetektor 1 erhält hauptsächlich von an Haut, subkutanem Fettgewebe, Galea, Knochen, Dura und oberflächlich gelegenen, kortikalen Hirnregionen reflektiertes Licht, während der 2. Photodetektor Licht aus tiefer gelegenen, rein intraparenchymatösen Anteilen erhält. Durch eine einfache Subtraktion der beiden erfassten Werte berechnet man somit die Sauerstoffsättigung im oberflächlichen Kortextbereich.

Abbildung 3. Schemazeichnung des Funktionsprinzip der NIRS



Praktische Durchführung:

Die Messung erfolgte mit dem Gerät INVOS 5100B (Somanetics Corporation, Troy MI, USA). Um die Messung durchzuführen, wurde eine Sonde über dem Stromgebiet der A. cerebri media platziert. Dieses befindet sich zwischen dem Oberrand des Musculus temporalis und dem Sinus sagittalis superior. Um eine optimale Haftung der Klebeelektrode auf der Galea zu erreichen, wurde die entsprechende Haarregion rasiert und die Kopfhaut sorgfältig entfettet.

Datenauswertung:

Erfasst wurde zu den jeweiligen Messzeitpunkten die regionale zerebrale Sauerstoffsättigung rSO_2 . Als Auswertung der Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS) wurde der Ausgangswert gleich „null“ gesetzt und die Veränderungen zu den verschiedenen beschriebenen Messzeitpunkten während der Operation graphisch dargestellt.

Sauerstoff- und Substratmetabolismus im Bulbus venae jugularis

Das Monitoring des Blutes aus dem Bulbus venae jugularis stellt eine invasive Messmethode dar. Mit dieser Methode kann die zerebrale Sauerstoffsituation (Sauerstoffangebot und Sauerstoffmetabolismus) im Gehirn bestimmt werden [29,30], wie auch eine zerebrale Ischämie durch die ajDL (arterio-jugularvenöse Laktatdifferenz) abgeschätzt werden [34].

Grundlagen:

Zerebraler Sauerstoffmetabolismus:

Als Substrat für die Energiegewinnung dient im Gehirn fast ausschließlich Glucose (120-140g Glucose pro Tag), die durch aerobe Glykolyse verstoffwechselt wird. Da es im Gehirn nur minimale Sauerstoffvorräte gibt, kommt es zu einem raschen Ausgleich der Sauerstoffkonzentration zwischen Blut und Gewebe. Beim gesunden Menschen ist der zerebrale Blutfluss (CBF) an den zerebralen Sauerstoffverbrauch gekoppelt, „function drives metabolism and metabolism drives flow.“ Der zerebrale Sauerstoffverbrauch ($CMRO_2$) errechnet sich nach der Fick-Formel aus dem Produkt der Hirndurchblutung (CBF) und der arterio-jugularvenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz ($ajDO_2$) [29,32]:

$$\begin{aligned} (1) \quad CMRO_2 &= CBF \times ajDO_2 \\ &> ajDO_2 \text{ [ml/l Blut]} = CaO_2 - CjO_2 \\ &> CjO_2 = [Hb] \times 1,34 \times SjO_2 \end{aligned}$$

Bei konstanter arterieller Sauerstoffsättigung (SaO_2), konstanter Hämoglobinkonzentration und normaler Sauerstoffdissoziationskurve ist der Quotient aus $CBF/CMRO_2$ proportional dem jugularvenösen Sauerstoffgehalt und damit auch der SjO_2 [29]. Damit kann die Formel (1) vereinfacht werden:

$$(2) \quad SjO_2 \approx CBF/CMRO_2$$

Somit wird durch die Messung der SjO_2 (jugularvenöse Sauerstoffsättigung) eine Aussage über die globale zerebrale Oxygenierung und den Quotienten von CBF und $CMRO_2$ möglich. Als Normwerte gelten für die $ajDO_2=6,3 \pm 1,2 \text{ mlO}_2/100 \text{ ml Blut}$ und für die $SjO_2=55-71\%$ [31]. Dieser Wert liegt unter der zentralvenösen Sauerstoffsättigung, entsprechend der gegenüber anderen Organen erhöhten Sauerstoffextraktion des Gehirns. Bei einem Abfall des CBF, z.B. bei zerebraler Ischämie, wird das Gehirn mehr Sauerstoff aus dem Blut extrahieren. Eine $SjO_2 < 54\%$ bzw. eine $ajDO_2 > 7,5 \text{ mlO}_2/100 \text{ ml Blut}$ signalisieren eine im Verhältnis zum Bedarf relative zerebrale Hypoperfusion [29,34].

Zerebraler Substratmetabolismus:

Aus dem Blut des Bulbus venae jugularis kann weiterhin die arterio-jugularvenöse Laktatdifferenz (ajDL) bestimmt werden [34]. Bei ausreichendem Sauerstoffangebot wird der Energiestoffwechsel im Gehirn durch aerobe Glykolyse gedeckt, die Glucose wird im Zytoplasma der Zelle zu Pyruvat verstoffwechselt, danach zu Acetyl-CoA umgewandelt und als solches in den Zitratzyklus eingeschleust. Die entstandenen Reduktionsäquivalente NAD^+ und NADP^+ werden über die Atmungskette wieder regeneriert und stehen so für weitere Stoffwechselvorgänge zur Verfügung. Kommt es zu einem zellulären Sauerstoffmangel (Ischämie), wird zur Rückgewinnung der Reduktionsäquivalente die anaerobe Glykolyse stimuliert und Pyruvat zu Laktat reduziert. Auf diese Weise kommt es zu einer Ansammlung von Laktat im Zytoplasma, da das Laktat die Zellmembran und die Blut-Hirn-Schranke überwinden kann, reichert sich in der Folge Laktat auch im Liquor und im jugularvenösen Blut an [33,34].

Somit kann die Ansammlung von Laktat in Form eines erhöhten ajDL gemessen werden. Zur Berechnung der arterio-jugularvenösen Laktatdifferenz wird die arterielle Laktatkonzentration von der jugularvenösen Laktatkonzentration subtrahiert:

$$\text{ajDL} = [\text{jugularvenöses Laktat}] - [\text{arterielles Laktat}].$$

Praktische Durchführung:

Während der Narkoseeinleitung wurde ein 17G Katheter (LeaderCath, Vygon GmbH & Co. KG, Aachen, Germany) nach Desinfektion der Punktionsstelle unter sterilen Bedingungen in die V. jugularis interna eingeführt und die Spitze des Katheters im Bulbus der V. jugularis plaziert. Zur Bestimmung der jugularvenösen Differenzen wurden simultan Blutproben aus der A. radialis und dem Bulbuskatheter entnommen. Die Analyse aller Proben erfolgte in vitro, wobei die Blutgasanalyse unmittelbar nach der Entnahme mit dem Gerät 880 GasCheck (Bayer AG, Leverkusen, Germany) durchgeführt wurde. Da der Einfluss des Sauerstoffpartialdrucks in der Umgebungsluft die Sauerstoffsättigungswerte im venösen Blut deutlich stärker beeinflusst als im arteriellen Blut, wurden bei sämtlichen Probenpaaren zuerst die venösen Probenpaare analysiert.

Datenauswertung:

Zerebraler Sauerstoffmetabolismus:

Ausgewertet wurde die SjO_2 (jugularvenöse Sauerstoffsättigung). Diese jugularvenöse Sauerstoffsättigung wurde graphisch als Vergleich zwischen den beiden Gruppen HLM und MECC zu den verschiedenen Messzeitpunkten während der Operation dargestellt.

Zerebraler Substratmetabolismus:

Hierzu wurde das arterielle Laktat (aLac) im Vergleich ausgewertet und die daraus folgende arterio-jugularvenöse Laktatdifferenz (ajDL) berechnet und graphisch zu den verschiedenen Messzeitpunkten während der Operation dargestellt.

Zerebrale Ischämie- Biochemischer Marker

Neuronenspezifische Enolase (NSE)

Grundlagen:

Die Neuronenspezifische Enolase ist ein glykolytisches Enzym (2-Phospho-D-glycerathydrolase) mit einem Molekulargewicht von 77000 Dalton [65]. Die NSE kommt als Homo- bzw. Heterodimer in verschiedenen Isoenzymvarianten vor ($\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, $\alpha\gamma$, $\beta\beta$, $\gamma\gamma$), vor allem die $\alpha\gamma$ - und $\gamma\gamma$ -Isoformen sind spezifisch für die Neuronen des Gehirns und das periphere Nervengewebe. Bei schwerer zerebraler Hypoxie wird NSE aus den Neuronen des Gehirns freigesetzt und es kommt somit zu einem messbaren Anstieg der $\alpha\gamma$ - und $\gamma\gamma$ -Isoformen im Serum. Diese Isoformen können im Serum mit spezifischen Antikörpern mittels Immunoassay bestimmt werden. Ein Anstieg der NSE im Serum gilt als biochemischer Marker für eine zerebrale Ischämie [35,36].

Praktische Durchführung:

Die Neuronenspezifische Enolase (NSE) wurde sowohl präoperativ nach Narkoseeinleitung, als auch postoperativ nach Beendigung des kardio-pulmonalen Bypasses, bestimmt. Dazu wurde jeweils ein Milliliter Serum intravenös abgenommen und in die Abteilung der Klinischen Chemie zur Analyse mittels Fluoreszenzimmunoassay geschickt.

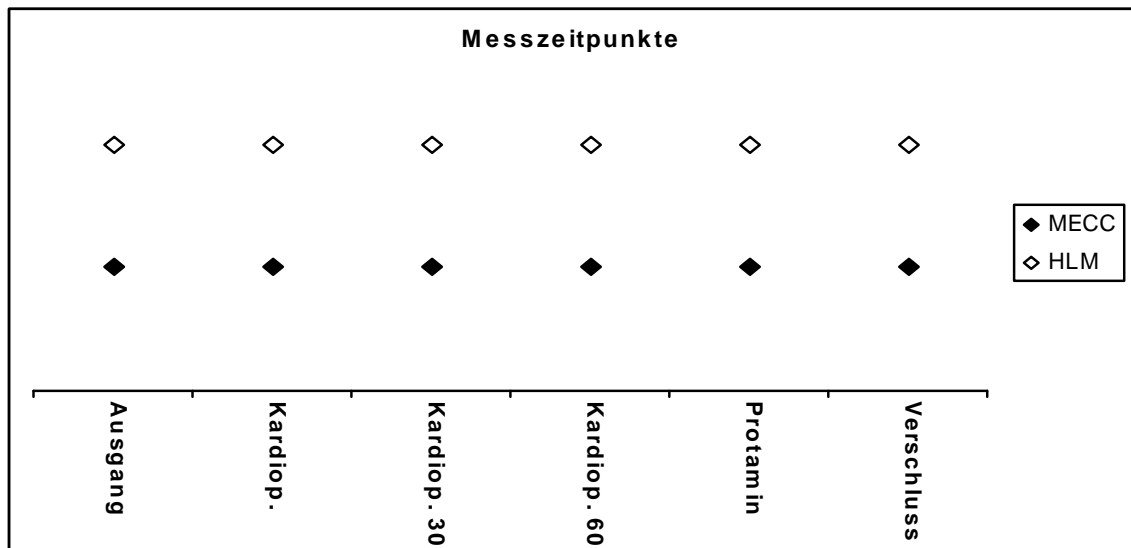
Datenauswertung:

Die Ergebnisse der Neuronenspezifischen Enolase (NSE) prä- und postoperativ wurden nicht als Absolutwerte, sondern als Vergleichswerte zwischen den beiden Gruppen MECC und HLM ausgewertet.

Messzeitpunkte

Alle Daten des kardiopulmonalen und zerebralen Monitorings (zerebrale Hämodynamik, zerebraler Metabolismus) wurden simultan zu folgenden Zeitpunkten während der Operation bestimmt:

Diagramm 1. Messzeitpunkte



Ausgang= Ausgangswert nach Narkoseeinleitung, Kardiop.= Wert bei Kardioplegiegabe, Kardiop. 30'= Wert bei 30-min-Stillstand, Kardiop.60'= Wert bei 60-min-Stillstand, Protamin= Wert bei Protamingabe, Verschluss= Wert bei Thoraxverschluss

Die Daten für die zerebrale Schädigung bei Ischämie, die Neuronenspezifische Enolase (NSE), wurden nur präoperativ nach Narkoseeinleitung und postoperativ nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses bestimmt.

2.5 Datenauswertung und statistische Methoden

Alle Daten wurden mit der Statistik Software SPSS Version 15.0 für Microsoft Windows XP ausgewertet. Die aus der Studie erlangten Stichproben wurden mittels des Q-Q-Plot-Testes auf Normalverteilung geprüft. Zusätzlich wurden die unabhängigen Stichproben mit dem Levene-Test auf Varianzgleichheit getestet. Nach festgestellter Normalverteilung und Varianzgleichheit der Stichproben wurden mit dem T-Test für die Mittelwertigkeit bei unabhängigen Stichproben die signifikanten Unterschiede zwischen den Stichproben der MECC- und HLM-Gruppe berechnet. Als signifikant wurden Unterschiede mit $p < 0,05$ bzw. $p < 0,01$ gewertet.

3. Ergebnisse

Alle 40 untersuchten Patienten wurden in die Studie aufgenommen. Sie verteilten sich altersmäßig zwischen 49 und 78 Jahren, was einem Durchschnittsalter von 65 Jahren entspricht. Unter den 40 Patienten befanden sich 32 Männer und acht Frauen. Der postoperative Behandlungsverlauf gestaltete sich bei allen Studienpatienten regelhaft. Keiner der Patienten verstarb während des klinischen Aufenthalts, erlitt einen Myokardinfarkt oder zeigte klinisch evaluierbare neurologische Defizite.

3.1 Kardiopulmonale Hämodynamik

Alle eingeschlossenen kardiopulmonalen Parameter, die in der Studie erhoben wurden, sind in der Tabelle 1 dargestellt, signifikante Änderungen mit $p < 0,5$ wurden mit * und $p < 0,01$ mit ** gekennzeichnet.

Der mittlere arterielle Blutdruck (MAP) wurde zum Zeitpunkt des Ausgangswertes im Mittel bei 80mmHG (MECC: $83,65 \pm 11,59$; HLM: $86,47 \pm 11,14$) gehalten, wurde im Verlauf der extrakorporalen Zirkulation (EKZ) auf ca. 50mmHG abgesenkt und nach der EKZ wieder bei einem Mittelwert um 80mmHG konstant gehalten. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich zum Messpunkt: 30'-Kardioplegie mit $p < 0,48$ (MECC: $69,05 \pm 13,00$; HLM: $61,05 \pm 11,32$).

Die Hämoglobinkonzentration [Hb] korrelierte zum Ausgangszeitpunkt (MECC: $12,70 \pm 1,37$; HLM: $13,03 \pm 1,10$). Im kardiopulmonalen Bypass war die Hämoglobinkonzentration unter Einsatz der MECC konstant bei ca. 10,5g/dl, unter Einsatz der konventionellen HLM sank sie bis auf 8,5g/dl ab, was bis zur Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses zu einem signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen führte.

Die Glucosekonzentration zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden zu vergleichenden Gruppen. Sie lag in der MECC-Gruppe durchschnittlich bei 119,5mg/dl und in der HLM-Gruppe bei 118,48mg/dl.

Als weiterer Parameter wurde der Cardiac Index (CI) berechnet, dieser gilt als Maß für die Pumpleistung des Herzens oder entspricht an der EKZ der Pumprate [Normwert: 2,6-4,2l/min/m²]. Dieser war am Ausgangszeitpunkt bei beiden Gruppen ähnlich groß (MECC: 2,15±0,69; HLM: 2,05± 0,41). Während der Messzeitpunkte im kardiopulmonalen Bypass zeigten sich signifikante Unterschiede, da die Pumprate der MECC mit durchschnittlich 2,19l/min/m² niedriger war, als die Pumprate der konventionellen HLM mit 2,6 l/min/m² [Graphische Darstellung siehe Diagramm 2].

Die Konzentration des arteriellen Sauerstoffgehalts (CaO₂) zeigte, identisch der Hämoglobinkonzentration, zu den gleichen Messzeitpunkten ähnlich signifikante Abweichungen, wobei der Sauerstoffgehalt unter Verwendung der MECC durchschnittlich 6,7mlO₂/dlBlut und unter Verwendung der HLM 5,52mlO₂/dlBlut betrug. Diese Übereinstimmungen der signifikanten Auffälligkeiten der Hämoglobinkonzentration und des Sauerstoffgehaltes (CaO₂) erklären sich mit der Berechnung des CaO₂, die wie folgt lautet: $CaO_2 = SaO_2 \times [Hb] \times 1,34 + paO_2 \times 0,0031$. Da später im Text gezeigt wird, dass die Werte SaO₂ und paO₂ keine signifikanten Unterschiede aufzeigen, muss der CaO₂ mit der Hämoglobinkonzentration [Hb] korrelieren.

Wurde nun weiter das arterielle Sauerstoffangebot (DaO₂) berechnet, zeigte sich, dass zu keiner Zeit signifikante Unterschiede bestanden [Werte siehe Tabelle 1].

Die Körpertemperatur unterschied sich als Folge der niedrigeren Temperatur unter Einsatz der konventionellen HLM bei Kardioplegiegabe und beim 30'-Kardioplegiwert mit $p < 0,01$ (Kardioplegiegabe: MECC: 35,69±0,47; HLM: 35,74±0,56; 30'-Kardioplegie: MECC: 34,97±0,82; HLM: 34,18±0,67).

Die pulmonalen Parameter, arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂) und arterieller Partialdruck des CO₂ (paCO₂), wiesen keine relevanten Unterschiede auf. Die Durchschnittswerte der arteriellen Sauerstoffsättigung betrugen während der Operation unter Verwendung der MECC 99,3% und unter Verwendung der HLM 99,2%. Der arterielle Partialdruck des CO₂ (paCO₂) zeigte unter Einsatz der MECC durchschnittlich einen Wert von 38,10mmHg und unter Einsatz der konventionellen HLM durchschnittlich 38,25mmHg.

Tabelle 1. Kardiopulmonale Parameter

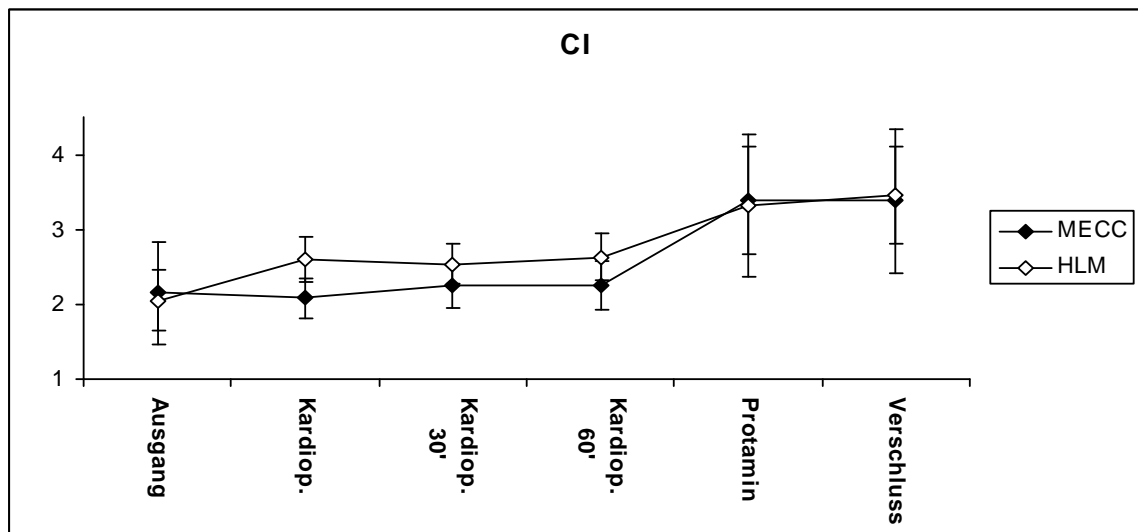
Variablen	Ausgang	Kardiop.	Kardiop. 30'	Kardiop. 60'	Protamin	Thoraxv.
MAP (mmHG)						
MECC	83,6	56,6	69,0	58,5	77,9	82,3
HLM	86,5	51,5	61,1	54,5	79,0	81,7
<u>SIGNIFIKANZ</u>	0,44	0,18	0,048*	0,45	0,69	0,87
Hb (g/dl)						
MECC	12,7	10,7	11,0	10,9	10,0	10,2
HLM	13,0	8,5	9,1	9,2	9,3	9,8
<u>SIGNIFIKANZ</u>	0,41	0,0001**	0,0001**	0,002**	0,041*	0,35
Glucose (mg/dl)						
MECC	120,8	116,0	121,79	136,8	113,06	108,71
HLM	119,47	104,73	119,94	128,79	121,58	116,37
<u>SIGNIFIKANZ</u>	0,88	0,2	0,81	0,46	0,26	0,32
CI (l/min/m²)						
MECC	2,2	2,1	2,2	2,3	3,4	3,4
HLM	2,1	2,6	2,5	2,6	3,3	3,5
<u>SIGNIFIKANZ</u>	0,57	0,0001**	0,003**	0,003**	0,75	0,76
CaO₂ (ml O₂/dl Blut)						
MECC	8,0	6,6	6,7	6,7	6,3	6,5
HLM	8,3	5,3	5,6	5,7	5,9	6,2
<u>SIGNIFIKANZ</u>	0,26	0,0001**	0,0001**	0,002**	0,03*	0,27
DaO₂ (ml/min)						
MECC	17,1	13,7	15,0	15,0	21,4	22,3
HLM	16,9	13,8	14,1	14,4	19,1	21,3
<u>SIGNIFIKANZ</u>	0,91	0,88	0,18	0,47	0,18	0,64
Temp (°C)						
MECC	35,7	34,4	35,0	35,7	36,6	36,4
HLM	35,7	33,2	34,2	35,4	36,7	36,6
<u>SIGNIFIKANZ</u>	0,75	0,0001**	0,002**	0,28	0,46	0,23
PaCO₂ (mmHG)						
MECC	40,0	39,3	36,1	36,8	38,0	38,4
HLM	40,0	40,0	36,0	35,5	38,9	39,1
<u>SIGNIFIKANZ</u>	0,96	0,66	0,9	0,21	0,44	0,61
SaO₂ (%)						
MECC	99,6	99,3	98,8	99,3	99,1	99,6
HLM	99,6	99,1	98,8	99	99,2	99,5
<u>SIGNIFIKANZ</u>	0,82	0,34	0,94	0,23	0,87	0,5

Die Werte sind angegeben als Mittelwerte, die Signifikanz berechnet mit dem T- Test.

Ausgang= Ausgangswert nach Narkoseeinleitung, Kardiop.= Wert bei Kardioplegiegabe, Kardiop. 30'= Wert bei 30-min-Stillstand, Kardiop. 60'= Wert bei 60-min-Stillstand, Protamin= Wert bei Protamingabe, Verschluss= Wert bei Thoraxverschluss

MAP= mittlerer arterieller Blutdruck, Hb= Hämoglobinkonzentration, CI= Cardiac Index, CaO₂= arterieller Sauerstoffgehalt, DaO₂= arterielles Sauerstoffangebot, Temp= Temperatur, PaCO₂= arterieller Partialdruck des CO₂, SaO₂= arterielle Sauerstoffsättigung

Diagramm 2: Pumpraten- Cardiac Index



Die Werte sind angegeben als Mittelwerte, Signifikanz berechnet mit dem T-Test

CI= Cardiac Index, entspricht während dem kardiopulmonalen Bypass den Pumpraten der EKZ-Systeme

Einheit des CI= l/min/m²

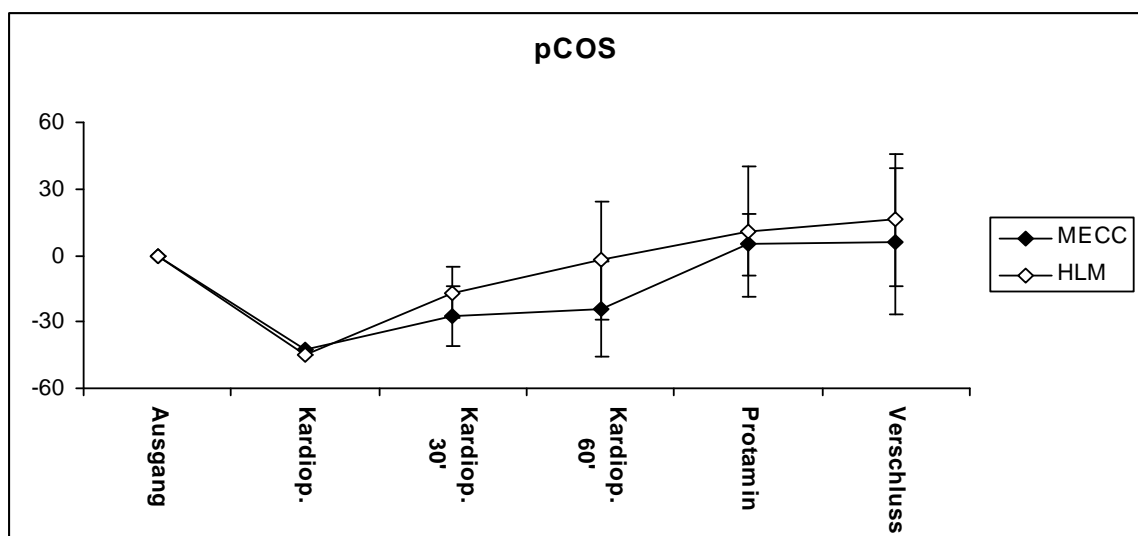
Ausgang= Ausgangswert nach Narkoseeinleitung, Kardiop.= Wert bei Kardioplegiegabe, Kardiop. 30'= Wert bei 30-min-Stillstand, Kardiop. 60'= Wert bei 60-min-Stillstand, Protamin= Wert bei Protamingabe, Verschluss= Wert bei Thoraxverschluss

3.2 Zerebrale Hämodynamik

Transkranielle Dopplersonographie (TCD)

Mit der Transkraniellen Dopplersonographie wurde der pCOS, das Produkt aus MCAV (mittlere Blutflussgeschwindigkeit der A. cerebri media) und dem arteriellen Sauerstoffgehalt (CaO_2) ausgewertet. Der pCOS als relative Veränderung des zerebralen Sauerstoffangebots wurde am Ausgangswert (MECC: $0,00 \pm 0$; HLM: $0,00 \pm 0$) gleich „null“ gesetzt und die weiteren Veränderungen zu den Messzeitpunkten graphisch dargestellt. Zum Zeitpunkt der Kardioplegiegabe nahm das zerebrale Sauerstoffangebot in beiden Gruppen (konventionelle HLM-MECC) gleichbedeutend ab (MECC: $-42,85 \pm 13,24$; HLM: $-44,87 \pm 11,35$). Während des kardiopulmonalen Bypasses stieg das relative zerebrale Sauerstoffangebot unter Einsatz der HLM kontinuierlich an und erreichte am Ende des kardiopulmonalen Bypasses größere Werte als zum Ausgangszeitpunkt (HLM: $16,15 \pm 33,85$). Unter Einsatz der MECC lagen die Werte auf einem niedrigeren Niveau und näherten sich am Ende des kardiopulmonalen Bypasses dem Ausgangswert an (MECC: $06,25 \pm 24,43$). Ein signifikanter Unterschied zeigte sich beim pCOS-Kardiop. 60', also bei 60-minütigen Stillstand an der Extrakorporalen Zirkulation, mit $p < 0,032$ (MECC: $-24,37 \pm 13,89$; HLM: $-2,26 \pm 29,37$) [Diagramm 3].

Diagramm 3. Transkranielle Dopplersonographie- pCOS



Die Werte sind angegeben als Mittelwerte, Signifikanz berechnet mit dem T- Test

pCOS= relative Veränderung des zerebralen O₂- Angebotes (ohne Einheit)

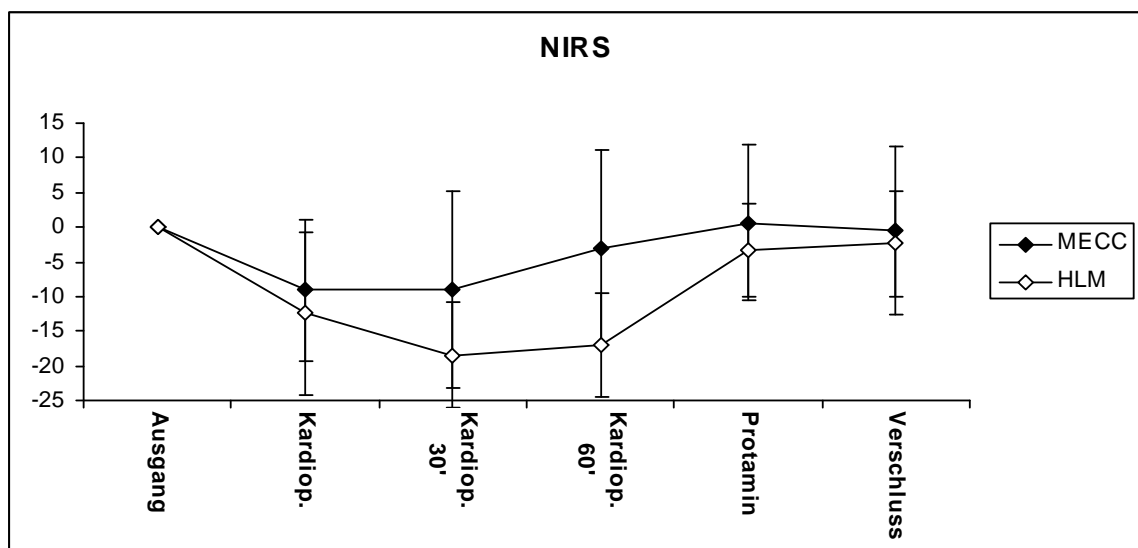
Ausgang= Ausgangswert nach Narkoseeinleitung, Kardiop.= Wert bei Kardioplegiegabe, Kardiop. 30'= Wert bei 30-min-Stillstand, Kardiop. 60'= Wert bei 60-min-Stillstand, Protamin= Wert bei Protamingabe, Verschluss= Wert bei Thoraxverschluss

3.3 Zerebraler Metabolismus

Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS)

Die Auswertung der NIRS erfolgte analog der TCD-Auswertung, indem der Ausgangswert (MECC: $0,00 \pm 0$; HLM: $0,00 \pm 0$) gleich „null“ gesetzt wurde und die Abweichungen während der Operation ermittelt wurden. Die Werte während des kardiopulmonalen Bypasses, ermittelt unter Verwendung der MECC, lagen generell höher, als die Werte unter Verwendung der HLM. Erst am Ende des kardiopulmonalen Bypasses glichen sich die Werte für beide Gruppen an das Ausgangsniveau wieder an. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigten sich nach 30-minütigen Stillstand an der Maschine mit $p < 0,015$ (MECC: $-9,09 \pm 10,19$; HLM: $-12,42 \pm 11,69$) und nach 60-minütigen Stillstand mit $p < 0,002$ (MECC: $-2,96 \pm 14,07$; HLM: $-16,88 \pm 7,48$) [Diagramm 4].

Diagramm 4. Nahinfrarot-Spektroskopie- NIRS



Die Werte sind angegeben als Mittelwerte, Signifikanz berechnet mit dem T- Test

NIRS= relative Veränderung der zerebralen Oxymetrie (ohne Einheit)

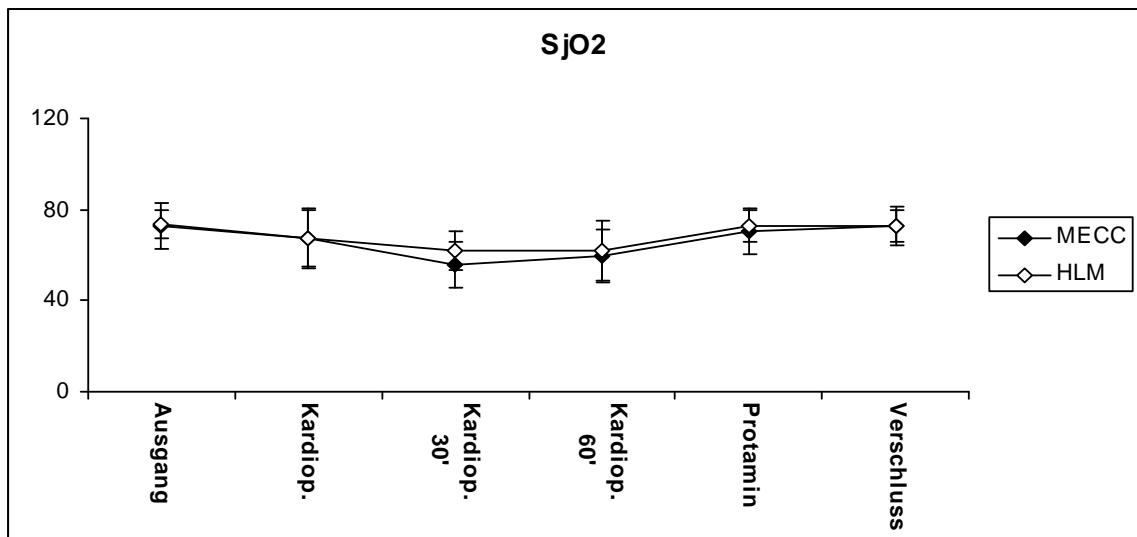
Ausgang= Ausgangswert nach Narkoseeinleitung, Kardiop.= Wert bei Kardioplegiegabe, Kardiop. 30'= Wert bei 30-min-Stillstand, Kardiop. 60'= Wert bei 60-min-Stillstand, Protamin= Wert bei Protamingabe, Verschluss= Wert bei Thoraxverschluss

Sauerstoff- und Substratmetabolismus im Bulbus venae jugularis

Zerebraler Sauerstoffmetabolismus

Ausgewertet wurde die jugularvenöse Sauerstoffsättigung SjO_2 als Parameter der globalen zerebralen Oxygenierung, die Normwerte für die SjO_2 werden in der Literatur mit 55-71% angegeben [31]. Die Ergebnisse in dieser Studie liegen in der MECC-Gruppe zwischen $59,47 \pm 11,54$ und $73,05 \pm 9,99$, in der HLM-Gruppe zwischen $61,72 \pm 13,00$ und $73,81 \pm 6,17$. Während der Operation zeigten sich zu keiner Zeit signifikante Unterschiede zwischen den beiden zu vergleichenden Gruppen [Diagramm 5].

Diagramm 5. Zerebraler Sauerstoffmetabolismus- SjO_2



Die Werte sind angegeben als Mittelwerte, Signifikanz berechnet mit dem T- Test

SjO_2 = Verlaufswerte der globalen zerebralen Oxymetrie (in %)

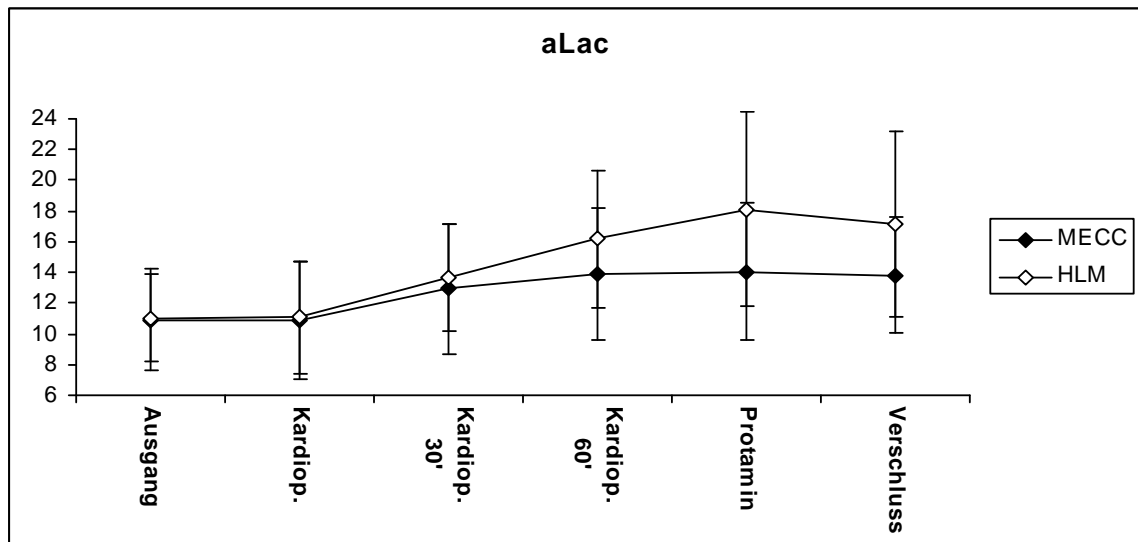
Ausgang= Ausgangswert nach Narkoseeinleitung, Kardiop.= Wert bei Kardioplegiegabe, Kardiop. 30'= Wert bei 30-min-Stillstand, Kardiop. 60'= Wert bei 60-min-Stillstand, Protamin= Wert bei Protamingabe, Verschluss= Wert bei Thoraxverschluss

Zerebraler Substratmetabolismus

Zusätzlich zum zerebralen Sauerstoffmetabolismus wurde der zerebrale Substratmetabolismus ausgewertet [Diagramm 6,7]. Es wurde das arterielle Laktat und die ajDL, die Laktatdifferenz (jugularvenöses Laktat- arterielles Laktat) im Vergleich der beiden Gruppen graphisch dargestellt. Beim arteriellen Laktat zeigten sich signifikante Unterschiede zum Zeitpunkt der Protamingabe mit $p < 0,027$ (MECC: $14,07 \pm 4,46$; HLM: $18,12 \pm 6,32$) und zum Zeitpunkt des

Thoraxverschlusses mit $p < 0,05$ (MECC: $13,81 \pm 3,75$; HLM: $17,15 \pm 6,06$). Die Auswertung der ajDL zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen MECC und HLM.

Diagramm 6. Zerebraler Substratmetabolismus- aLac

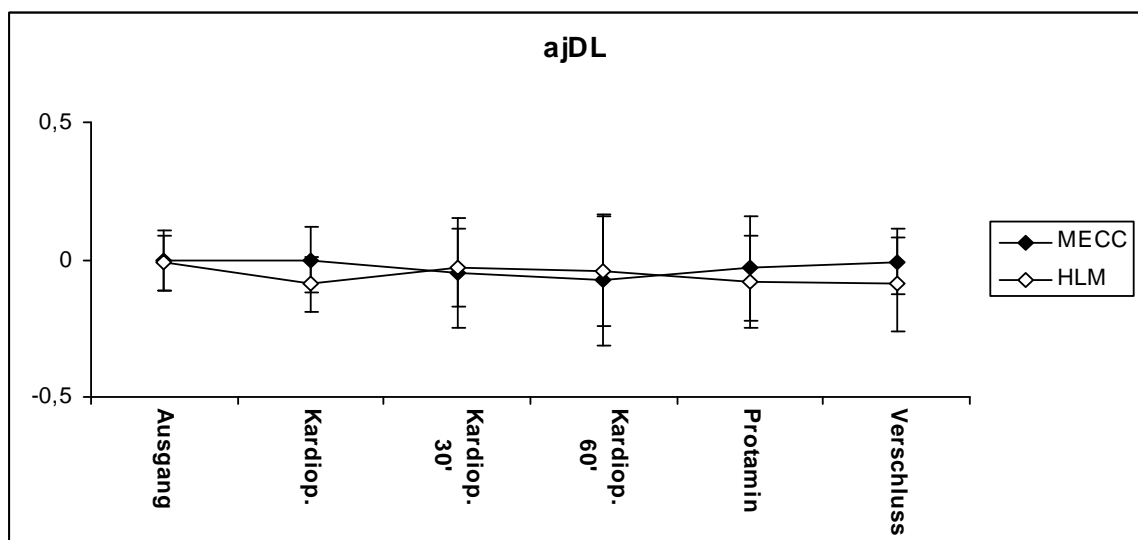


Die Werte sind angegeben als Mittelwerte, Signifikanz berechnet mit dem T- Test

aLac= Verlaufswerte des zerebralen Substratmetabolismus, arterielles Laktat in mmol/l

Ausgang= Ausgangswert nach Narkoseeinleitung, Kardiop.= Wert bei Kardioplegiegabe, Kardiop. 30'= Wert bei 30-min-Stillstand, Kardiop. 60'= Wert bei 60-min-Stillstand, Protamin= Wert bei Protamingabe, Verschluss= Wert bei Thoraxverschluss

Diagramm 7. Zerebraler Substratmetabolismus- ajDL



Die Werte sind angegeben als Mittelwerte, Signifikanz berechnet mit dem T- Test

ajDL= Verlaufswerte des zerebralen Substratmetabolismus, Laktatdifferenz: jugularvenös- arteriell in mmol/l

Ausgang= Ausgangswert nach Narkoseeinleitung, Kardiop.= Wert bei Kardioplegiegabe, Kardiop. 30'= Wert bei 30-min-Stillstand, Kardiop. 60'= Wert bei 60-min-Stillstand, Protamin= Wert bei Protamingabe, Verschluss= Wert bei Thoraxverschluss

3.4 Zerebrale Ischämie- Biochemischer Marker

Neuronenspezifische Enolase (NSE)

Die Werte der Neuronenspezifischen Enolase (NSE) wiesen präoperativ keine signifikanten Unterschiede auf (MECC: 17,95±5,44; HLM: 19,55±7,90). Postoperativ konnte ein signifikanter Unterschied in den Vergleichsgruppen mit $p < 0,001$ gezeigt werden (MECC: 15,36±4,02; HLM: 24,64±8,60).

Tabelle 2. Neuronenspezifische Enolase (NSE)

	MECC	HLM
Präoperativ	17,95± 5,44	19,55± 7,90
Postoperativ	15,36± 4,02	24,64± 8,60
SIGNIFIKANZ	0,5	0,001**

Die Werte sind angegeben als Mittelwerte, die Signifikanz berechnet mit dem T- Test.

Präoperativ: nach Narkoseeinleitung, postoperativ: nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses

Einheit der NSE: ng/ml

4. Diskussion

Die Durchführung der aortokoronaren Bypassoperation erfolgt heutzutage standardmäßig unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine. Der Einsatz der Extrakorporalen Zirkulation stellt nach wie vor eine Schlüsseltechnologie in der Koronarchirurgie dar [13]. Im Vergleich der beiden technischen Varianten der Extrakorporalen Zirkulation, nämlich die konventionelle Herz-Lungen-Maschine und die Minimierte Extrakorporale Zirkulation (MECC), ergaben sich für die zerebrale Hämodynamik und den zerebralen Metabolismus folgende Ergebnisse.

Die zerebrale Makroperfusion ist unter Verwendung der beiden verschiedenen EKZ-Technologien (konventionelle Herz-Lungen-Maschine versus Minimierte Extrakorporale Zirkulation) gleichwertig zu erreichen [Auswertung des pCOS im Zusammenhang mit den Werten des Cardiac Index/ Pumpraten]. Bezüglich der zerebralen Mikroperfusion ergab sich für die Minimierte Extrakorporale Zirkulation (MECC), im Vergleich mit der konventionellen Herz-Lungen-Maschine, ein signifikant besseres Ergebnis [Auswertung der NIRS]. Weiterhin zeigte sich bezüglich des zerebralen Substratmetabolismus ein signifikanter Anstieg des arteriellen Laktatwertes im Verlauf der Operation unter Verwendung der konventionellen Herz-Lungen-Maschine [Auswertung des arteriellen Laktats]. Außerdem stellte sich ein signifikant höherer Zerfall an Neuronen mit einem Anstieg der Neuronenspezifischen Enolase bei der Operation unter Einsatz der konventionellen Herz-Lungen-Maschine dar [Auswertung der Neuronenspezifischen Enolase].

Transkranielle Dopplersonographie (TCD)

Die Transkranielle Dopplersonographie (TCD) stellt eine sensitive Echtzeitaufnahme der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit dar. Diese Technik zur Überwachung der zerebralen Hämodynamik kann als einzige kontinuierliche Messmethode schnell, wiederholt und vor allem nicht invasiv im Operationssaal zum Einsatz kommen [37,38]. In der vorliegenden Studie wurde die Blutflussgeschwindigkeit in der A. cerebri media (ACM) gemessen. Aus dem Produkt der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit in der ACM und dem arteriellen Sauerstoff-

gehalt CaO_2 wurde der pCOS gebildet, ein Wert für die relative Veränderung des zerebralen Sauerstoffangebotes. Da die Veränderungen der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit in der A. cerebri media für die Veränderungen des zerebralen Blutflusses dieses Gefäßes stehen, stellt die relative Veränderung des zerebralen Sauerstoffangebotes einen Parameter für die Makroperfusion im Gehirn dar [39]. Zunächst zeigen die Ergebnisse dieser Studie, dass die Werte des pCOS an der konventionellen Herz-Lungen-Maschine signifikant höher sind. Betrachtet man die unterschiedlichen Pumpraten der beiden Herz-Lungen-Maschinen, die während des kardiopulmonalen Bypasses den Werten des Cardiac Index entsprechen, zeigen diese ebenfalls signifikant höhere Pump-raten bei Verwendung der konventionellen Herz-Lungen-Maschine. Folglich zeigt dieses Ergebnis, dass unter Einsatz der konventionellen Herz-Lungen-Maschine eine höhere Pumprate nötig ist, um diese höheren Werte des pCOS, als Parameter für die zerebrale Makroperfusion, zu erreichen. Die zerebrale Makroperfusion kann somit unter Verwendung der beiden verschiedenen EKZ-Technologien im Zusammenhang mit den unterschiedlichen Pumpraten gleichwertig erreicht werden.

Bishop et al. konnte 1986 erstmals zeigen, dass die einzelnen Messwerte der Blutflussgeschwindigkeit der ACM nur gering mit den tatsächlichen Messwerten des zerebralen Blutfluss korrelierten, allerdings die Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeit zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit den Veränderungen des zerebralen Blutflusses [39]. Aus diesem Grund wurden auch in der vorliegenden Studie keine Absolutwerte des zerebralen Blutflusses ausgewertet, sondern das Augenmerk auf Veränderungen des Blutflusses während der Operation gelegt, und diese in beiden Gruppen verglichen.

Auch weitere Studien zeigten für die Durchführung von Operationen im kardiopulmonalen Bypass eine Korrelation der Veränderungen der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit und des zerebralen Blutflusses [40,41,42,43]. Allerdings muss erwähnt werden, dass Studien vorhanden sind, welche diese Korrelation der Veränderungen der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit mit dem zerebralen Blutfluss während des kardiopulmonalen Bypasses eher als gering bezeichnen [44,45]. Von Weyland et al. wurden 1994 Messungen zur zerebralen Hämodynamik sowohl invasiv mit der Kety-Schmidt-Methode, als auch unter Verwendung der Transkraniellen Dopplersonographie durchgeführt.

In dieser Studie zeigte sich, dass die Daten bezüglich der beiden Methoden für den Zeitraum des kardiopulmonalen Bypasses nicht korrelierten [45]. Bei Weyland et al. wurden jedoch die Patienten während des kardiopulmonalen Bypasses auf 26°C gekühlt, während in der hier vorliegenden Studie ein Temperaturminimum von 33,2°C gemessen wurde. Trotz dieser unterschiedlichen Studienergebnisse bezüglich der Anwendung der Transkraniellen Dopplersonographie als Monitoringverfahren der zerebralen Hämodynamik bei der Operationsdurchführung im kardiopulmonalen Bypass, konnte Polito et al. 2006 in einer Übersicht der vorhandenen Literatur bezüglich der Anwendung der Transkraniellen Dopplersonographie als zerebrales Monitoringverfahren, eine gute Korrelation der Veränderungen der zerebralen Blutflussschwindigkeit mit den Veränderungen des zerebralen Blutflusses im kardiopulmonalen Bypass belegen [37].

Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS)

Die Nahinfrarot-Spektroskopie zeigt die regionale Sauerstoffsättigung (rSO_2) des zerebralen Kortextbereiches [25]. Während des kardiopulmonalen Bypasses nahm die regionale Sauerstoffsättigung an der konventionellen Herz-Lungen-Maschine auffällig ab und glich sich erst am Ende des kardiopulmonalen Bypasses wieder den Ausgangswerten an. Diese Abnahme der regionalen Sauerstoffsättigung während des kardiopulmonalen Bypasses wurde mehrfach in der Literatur beschrieben [46,47,48]. Die rSO_2 an der Minimierten Extrakorporalen Zirkulation (MECC) verweilt relativ konstant am Ausgangswert und bleibt somit signifikant stabil auf höherem Niveau. Liebold et al. zeigte 2005, dass die MECC signifikant höhere Werte für die regionale Sauerstoffsättigung über den Verlauf der Extrakorporalen Zirkulation erreichte [12]. Auch mit dem Ergebnis in der hier vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die regionale Sauerstoffsättigung, die der zerebralen Mikroperfusion entspricht, signifikant höhere Werte unter Verwendung der Minimierten Extrakorporalen Zirkulation (MECC) aufweist.

Die Nahinfrarot-Spektroskopie wurde in zahlreichen Studien eingesetzt, um die zerebrale Sauerstoffsättigung während des kardiopulmonalen Bypasses zu erfassen [46,47,48,49,50]. Kuniyara et al. beschrieb 2001, dass die Nahinfrarot-Spektroskopie ein bedeutendes Messverfahren des zerebralen Sauerstoff-

metabolismus darstellt, weil es nicht invasiv, ohne Risiko und mit geringem kostenintensiven Aufwand, wiederholt während der Operation am kardiopulmonalen Bypass eingesetzt werden kann [51]. Limitierend ist, dass die Messung der regionalen Sauerstoffsättigung (rSO₂) nicht den Sauerstoffmetabolismus im gesamten Gehirn aufzeigt, sondern nur eine lokale Messung des Kortexareals darstellt [47].

Sauerstoff- und Substratmetabolismus im Bulbus venae jugularis

Die arterio-jugularvenösen Laktatdifferenzen zeigten zu keiner Zeit signifikante Unterschiede in den beiden untersuchten Gruppen. Dieses Ergebnis korrelierte mit Studien von Arén et al. und Feddersen et al., die keinen Zusammenhang zwischen zerebraler Ischämie und erhöhten arterio-jugularvenösen Laktatdifferenzen zeigen konnten [52,53].

Signifikante Unterschiede zeigten sich jedoch bei den arteriellen Laktatwerten, diese Werte erreichten am Ende des kardiopulmonalen Bypasses an der konventionellen Herz-Lungen-Maschine mit 18,1mmol/l signifikant hohe Werte, im Vergleich zur Minimierten Extrakorporalen Zirkulation (MECC), deren Werte bei 14,1mmol/l lagen. Diese erhöhten arteriellen Laktatwerte stehen für einen vermehrten systemischen anaeroben Stoffwechsel sowie für eine reduzierte Gewebeoxygenierung und stellen einen frühen Indikator für Morbidität und Mortalität dar [54,55]. Johnsson et al. zeigte 1996, dass ein ansteigendes arterielles Laktat während des kardiopulmonalen Bypasses auch ein Zeichen für zerebrale Ischämie darstellt [56]. Auch Geha et al. konnte in seinen Studien bezüglich des zerebralen Metabolismus an Hunden zeigen, dass das arterielle Laktat wesentlich schneller anstieg, als die Laktatwerte, gemessen im Liquor [57,58]. Einige Studien kamen in diesem Bereich zu gegensätzlichen Ergebnissen und beschrieben keinen Zusammenhang zwischen arteriellen Laktatwerten und zerebraler Ischämie [59,60].

Ein sicherer Zusammenhang zwischen der zerebralen Ischämie und den angestiegenen arteriellen Laktatwerten, zeigte Goodman et al., wenn zusätzlich zum Laktatstoffwechsel die arteriellen Glucosewerte betrachtet werden [61]. Das Gehirn deckt seinen Stoffwechsel bei ausreichendem Sauerstoffangebot durch aerobe Glykolyse, wobei das entstandene Pyruvat als Acetyl-CoA in den Zitratzyklus eingeschleust wird. Kommt es zu einem zerebralen Mangel an

Sauerstoff (Ischämie) wird der Stoffwechsel auf anaerobe Glykolyse umgestellt und aus Pyruvat entsteht Laktat, welches sich im Blut ansammelt. Bei einer zerebralen Ischämie zeigen sich somit ein angestiegener Laktatwert und ein gesunkener Glucosewert [61,62]. Der höchste Laktatwert mit 18,1mmol/l zeigte sich am Ende des kardiopulmonalen Bypasses an der konventionellen Herz-Lungen-Maschine. Deutlich wurde auch, dass zu dieser Zeit der Glucosewert von 128,2mg/dl auf 121,6mg/dl abgefallen ist, was keinesfalls ein signifikantes Ergebnis darstellt, aber ein deutliches Absinken zeigt. Kaplan et al. erklärte in seiner Studie, dass eine regionale zerebrale Ischämie, also eine inkomplette zerebrale Ischämie, deutlich erhöhte arterielle Laktatwerte zeigte, wobei die arteriellen Glucosewerte keine signifikanten Änderungen aufwiesen [63]. Betrachtet man die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie im Zusammenhang mit den Ergebnissen von Goodman et al. und Kaplan et al., geben der signifikant angestiegene arterielle Laktatwert und der deutlich abgesunkene Glucosewert unter Verwendung der konventionellen Herz-Lungen-Maschine Hinweise auf eine inkomplette zerebrale Ischämie.

Neuronenspezifische Enolase (NSE)

Die Neuronenspezifische Enolase (NSE) gilt als biochemischer Marker, der bei einer zerebralen Schädigung im Serum ansteigt [36,64,65].

Die Patienten, die unter Einsatz der konventionellen Herz-Lungen-Maschine operiert wurden, zeigten nach der Operation einen signifikant höheren NSE-Wert, als die Patienten, die unter Verwendung der Minimierten Extrakorporalen Zirkulation operiert wurden. Da ein Anstieg der Neuronenspezifischen Enolase im Serum als Zeichen einer zerebralen Schädigung gilt [64,65], konnte gezeigt werden, dass die konventionelle Herz-Lungen-Maschine ein höheres Risiko für zerebrale Schädigung aufweist, als die Minimierte Extrakorporale Zirkulation (MECC).

Es gibt Studien, die keinen Zusammenhang zwischen einer zerebralen Ischämie und erhöhten NSE-Werten feststellen konnten. Diese Studien erklärten das Ansteigen der Neuronenspezifischen Enolase mit der Hämolyse der Erythrozyten durch die Herz-Lungen-Maschine [56,67].

Isgro et al. zeigte 1995, dass NSE-Werte, die direkt postoperativ nach Beendigung des kardiopulmonalen Bypasses gemessen wurden, als bio-

chemischer Marker für eine zerebrale Schädigung gelten [66]. Isgro et al. stellte auch fest, dass bei NSE-Konzentrationen im Serum $<35\text{ng/ml}$, die zerebrale Schädigung gut reversibel war und die Patienten somit keine dauerhaften neurologischen Defizite aufwiesen, was mit unseren Daten übereinstimmt, die höchsten NSE-Konzentrationen lagen bei $24,6 \pm 8,5\text{ng/ml}$ und es zeigten sich bei diesen Patienten keine bleibenden neurologischen Defizite.

Einschränkungen

Alle Ergebnisse bezüglich der zerebralen Hämodynamik und des zerebralen Metabolismus wurden indirekt mit Messparametern festgestellt, so auch der biochemische Marker Neuronenspezifische Enolase. Der Einfluss der beiden Verfahren (konventionelle Herz-Lungen-Maschine und Minimierte Extrakorporale Zirkulation MECC) auf die zerebrale Hämodynamik und den zerebralen Metabolismus wurde also laborchemisch ermittelt.

5. Zusammenfassung

Zusammenfassend konnte mit dieser Studie gezeigt werden, dass die zerebrale Makroperfusion unter Einsatz der beiden EKZ-Technologien (konventionelle Herz-Lungen-Maschine und Minimierte Extrakorporale Zirkulation MECC) gleichwertig erreicht werden kann und das, bei signifikant niedrigeren Pump-raten der Minimierten Extrakorporalen Zirkulation. Eine signifikant niedrigere Pumprate bedeutet eine geringere mechanische Blutzelltraumatisierung, eine geringere Schädigung der korpuskulären Blutbestandteile sowie eine geringere Hämolyserate [10,11]. Die zerebrale Mikroperfusion ist unter Verwendung der Minimierten Extrakorporalen Zirkulation (MECC) signifikant höher als unter Einsatz der konventionellen Herz-Lungen-Maschine. Der zerebrale Substrat-metabolismus ist an der Minimierten Extrakorporalen Zirkulation signifikant günstiger mit konstant niedrigen arteriellen Laktatwerten. Letztendlich ist auch der biochemische Marker für eine zerebrale Ischämie unter Verwendung der Minimierten Extrakorporalen Zirkulation deutlich geringer als unter Einsatz der konventionellen Herz-Lungen-Maschine.

Diese neue Technologie- Minimierte Extrakorporale Zirkulation (MECC) leistet folgendes:

- 1) Verringerung systemisch inflammatorischer Reaktionen, Blutzelltraumatisierung, Hämodilution und Gerinnungsstörungen [10,11].
- 2) Verbesserung der zerebralen Mikroperfusion und des zerebralen Substrat-metabolismus, Verminderung des Auftretens von zerebralen Ischämien bei einer zerebralen Makroperfusion, bereits erreicht durch signifikant niedrigere Pumpraten.

Diese Minimierte Extrakorporale Zirkulation (MECC) bietet somit die koronarchirurgische operative Sicherheit im kardiopulmonalen Bypass, und das mit geringeren negativen Einflüssen auf die zerebrale Hämodynamik und den zerebralen Metabolismus als die konventionelle Herz-Lungen-Maschine.

6. Literaturverzeichnis

- 1) Gibbon J. H. jr.: *Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery*. Journal Minnesota Medicine 1954; 37:171-187
- 2) Llinas R., Barbut D., Caplan L. R.: *Neurologic complications of cardiac surgery*. Progress in Cardiovascular Diseases 2000; 43:101-112
- 3) Lillehei C. W.: *Historical development of CPB*. Chapter 1. In Gravlee G. P., Davis R. F., Kurusz M., Utley J. R. et al: *Cardiopulmonary bypass: principles and practice*. Philadelphia, PA 2000: Lippincott Williams and Wilkins: 3
- 4) Warm Heart Investigators: *Randomized trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery*. Lancet 1994; 343:559-563
- 5) Groom R. C., Likosky D. S., Forest R. J., O'Connor G. T., Morton J. R., Ross C. S., Clark C., Kramer R.: *A model for cardiopulmonary bypass redesign*. Journal Perfusion 2004; 19:257-261
- 6) Borowicz I., Goldsborough M., Selenes O. et al: *Neuropsychologic change after cardiac surgery. A critical review*. Journal CardiothoracVascAnesth 1996; 10: 105-111
- 7) Slogoff S., Girgis K., Keats A.: *Etiologic factors in neuropsychiatric complications associated with cardiopulmonary bypass*. Journal AnesthAnalg 1982; 61:903-911
- 8) Gilman S.: *Neurological complications of open-heart surgery*. Journal AnnNeurol 1990; 28:475-476
- 9) Shaw P. J., Bates D., Cartledge N.: *Early neurological complications of coronary artery bypass surgery*. Journal BrMed 1985; 391:1384-1387
- 10)Gu Y. J., Oeveren W. van, Kamp K. van der, Akkerman C., Boonstra P. W., Wildevuur Ch.: *Heparin-coating of extracorporeal circuits reduces thrombin formation in patients undergoing cardiopulmonary bypass*. Journal Perfusion 1991; 6:221-225
- 11)Schönberger J., Everts P. A., Hofmann J. J.: *Systemic blood activation with open and closed venous reservoirs*. Journal AnnThoracSurg 1995; 59:1549-1555
- 12)Liebold A., Khosravi A., Westphal B., Skrabal C., Choi Y. H., Stamm C., Kaminski A., Alms A., Birken T., Zurakowski D., Steinhoff G.: *Effect of closed*

- minimized cardiopulmonary bypass on cerebral tissue oxygenation and microembolization.* Journal ThoracCardiovascSurg 2006; 131:268-276
- 13) Philipp A., Schmid F.-X., Foltan M., Gietl M., Thrum A., Kobuch R., Rupprecht L., Arlt M., Birnbaum D. E.: *Miniaturisierte extrakorporale Kreislaufsysteme- Erfahrungsbericht aus über 1000 Anwendungen.* Journal Kardiotechnik 2006; 1:3-8
- 14) Philipp A., Foltan M., Thrum A., Wiesenack C., Keyl C., Kobuch R., Rupprecht L., Liebold A., Birnbaum D. E.: *MECC- ein minimiertes EKZ- System für ACB-Operationen.* Journal Kardiotechnik 2001; 1:14-18
- 15) Kalzua M., Liebig K., Wahlers T.: *Minimierte EKZ- Systeme.* In: Tschaut R. J. (Hrsg.): Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis. Papst Science Publishers. Lengerich 2005
- 16) Weitkemper H. H., Troitzsch D., Böttcher W., Körfer R.: *Elemente und Funktionsprinzip einer Herz-Lungen-Maschine (HLM).* In: Tschaut R. J. (Hrsg.): Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis. Papst Science Publishers. Lengerich 2005
- 17) Weitkemper H. H., Troitzsch D., Körfer R.: *Praktische Durchführung der EKZ.* In: Tschaut R. J. (Hrsg.): Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis. Papst Science Publishers. Lengerich 2005
- 18) Born F.: *Myokardprotektion mit kardioplegischen Lösungen.* In: Tschaut R. J. (Hrsg.): Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis. Papst Science Publishers. Lengerich 2005
- 19) Steinlechner B., Keznickl F. P., Gruber E.: *Anästhesie bei kardio-chirurgischen Operationen.* In: Tschaut R. J. (Hrsg.): Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis. Papst Science Publishers. Lengerich 2005
- 20) Köhler D.: *CaO₂-Wert zur Beurteilung der Sauerstoff-Organversorgung: Klinische Bedeutung des Sauerstoffgehaltes.* Journal Dtsch Arztebl 2005; 102 (28-29)
- 21) Aaslid R., Markwalder T. M., Nornes H.: *Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries.* Journal Neurosurg. 1982; 57:769-74
- 22) Aaslid R., Huber P., Nornes H.: *Evaluation of cerebrovascular spasm with transcranial Doppler ultrasound.* Journal Neurosurg. 1984; 60:37-41

- 23) Moppett K., Mahajan R. P.: *Transcranial Doppler ultrasonography in anaesthesia and intensive care*. Journal BrAnaesth 2004; 93:710-24
- 24) Hiroaki M., Hideki E., Nobuo H., Masafumi T. et al.: *A validation study on the reproducibility of transcranial Doppler velocimetry*. Journal Ultrasound/Med/Biol 1990; 16 (1):9-14
- 25) Jobsis F. F.: *Noninvasive infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters*. Journal Science 1977; 198: 1264-1267
- 26) Nioka S., Chance B., Smith D. S. et al.: *Cerebral energy metabolism and oxygen state during hypoxia in neonate and adult dogs*. Journal PediatrRes 1990; 28:54-62
- 27) Essenpreis M., Cope M., Elwell C. E. et al.: *Wavelength dependence of the differential pathlength factor and the log slope in time-resolved tissue spectroscopy*. Journal AdvExpMedBiol 1993; 333:9-20
- 28) Pollard V., Prough D., DeMelo E., Deyo D., Uchida T., Stoddart H. F.: *Validation in volunteers of a Near-Infrared Spectroscope for monitoring brain oxygenation in vivo*. Journal AnesthAnalg 1996; 82:269-277
- 29) Sikes P. J., Segal J.: *Jugular bulb oxygen saturation monitoring for evaluating cerebral ischemia*. Journal CritCareNursQ 1994; 17(1):9-20
- 30) Alston R. P.: *Jugular bulb oximetry*. Journal Anaesthesia 2001; 56:701-703
- 31) Gibbs E. L., Lennox W. G., Nims L. F. et al.: *Arterial and cerebral venous blood. Arterial-venous differences in man*. Journal BiolChem 1942; 144: 325-332
- 32) Skaryak L., Chai P. J., Kern F., Greeley W. J., Ungerleider R. M.: *Blood gas management and degree of cooling: effects on cerebral metabolism before and after circulatory arrest*. Journal ThoracCardiovascSurg 1995; 110:1649-1657
- 33) Ip-Yam P. C., Browning P. G., Behl S.: *Cardiopulmonary bypass is not associated with increased jugular venous blood free radical activity*. Journal Perfusion 2003; 18:123-125
- 34) Millar S. A., Alston R. P., Souter M. J., Andrews P. J. D.: *Aerobic, anaerobic and combination estimates of cerebral Hypoperfusion during and after cardiac surgery*. Journal BrAnaesth 1999; 83:936-939

- 35) Rasmussen L. S., Christiansen M., Eliassen K., Sander-Jensen K., Møller J. T.: *Biochemical markers for brain damage after cardiac surgery- time profile and correlation with cognitive dysfunction.* Journal Acta Anaesthesiol Scand 2002; 46:547-551
- 36) Johnsson P., Lundqvist C., Lindgren A. et al.: *Cerebral complications after cardiac surgery assessed by S-100 and NSE levels in blood.* Journal Cardiothorac Vasc Anesth 1995; 9:694-699
- 37) Polito A., Ricci Z., Chiara L. Di, Giorni C., Iacoella C., Sanders S., Picardo S.: *Cerebral blood flow during cardiopulmonary bypass in pediatric cardiac surgery: the role of transcranial Doppler- a systematic review of the literature.* Journal Cardiovasc Ultrasound 2006; 4:47
- 38) Edmonds H., Rodriguez R., Audenaert S., Austin E., Pollock S., Ganzel B.: *The role of Neuromonitoring in Cardiovascular Surgery.* Journal Cardiothorac Vasc Anesth 1996; 1:15-23
- 39) Bishop C., Powell S., Rutt D., Browse N. L.: *Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study.* Journal Stroke 1986; 5:913-915
- 40) Endoh H., Shimoji K.: *Changes in blood flow velocity in the middle cerebral artery during nonpulsatile hypothermic cardiopulmonary bypass.* Journal Stroke 1994; 25:403-407
- 41) Burrows F. A.: *Transcranial Doppler monitoring of cerebral perfusion during cardiopulmonary bypass.* Journal Ann Thorac Surg 1993; 56:1482-1484
- 42) Kapps M., Haase A., Mulch J. et al.: *Pulsatile flow pattern in cerebral arteries during cardiopulmonary bypass. An evaluation based on transcranial Doppler ultrasound.* Journal Cardiovasc Surg 1989; 30:16-19
- 43) Lindegaard K., Lundar T., Wiberg J., Sjøberg D., Aaslid R., Nornes H.: *Variations in middle cerebral artery blood flow investigated with noninvasive transcranial blood velocity measurements.* Journal Stroke 1987; 6:1025-1030
- 44) Nuttall G., Cook D., Fulgham J., Oliver W., Proper J.: *The relationship between cerebral blood flow and transcranial Doppler blood flow velocity during hypothermic cardiopulmonary bypass in adults.* Journal Anesth Analg 1996; 82:1146-1151

- 45)Weyland A., Stephan H., Kazmaier S., Weyland W., Schorn B., Grüne F., Sonntag H.: *Flow velocity measurements as an index of cerebral blood flow.* Journal Anesthesiology 1994; 81:1401-1410
- 46)Nollert G., Mohnle P., Tassani-Prell P., Uttner I., Borasio G. D., Schmoeckel M. et al.: *Postoperative neuropsychological dysfunction and cerebral oxygenation during cardiac surgery.* Journal ThoracCardiovascSurg 1995; 43:260-264
- 47)Nollert G., Mohnle P., Tassani-Prell P., Reichart B.: *Determinants of cerebral oxygenation during cardiac surgery.* Journal Circulation 1995; 92: 327-333
- 48)Lassnigg A., Hiesmayr M., Keznickl P., Mueller T., Ehrlich M., Grubhofer G.: *Cerebral oxygenation during cardiopulmonary bypass measured by near-infrared spectroscopy: effects of hemodilution, temperature, and flow.* Journal CardiothoracVascAnesth 1999; 13:544-548
- 49)Harris D. N.: *Cerebral oxygenation during cardiopulmonary bypass.* Journal AdvExpMedBiol 1996; 388:41-44
- 50) Talpahewa S. P., Lovell A. T., Angelini G. D., Ascione R.: *Effect of cardiopulmonary bypass on cortical cerebral oxygenation during coronary artery bypass grafting.* Journal EurCardiothoracSurg 2004; 26:676-681
- 51)Kunihara T., Sasaki S., Shiiya N., Murashita T., Matsui Y., Yasuda K.: *Near Infrared Spectrophotometry reflects cerebral metabolism during hypothermic circulatory arrest in adults.* Journal Asaio 2001; 47:417-421
- 52)Arén C., Badr G., Feddersen K. et al.: *Somatosensory evoked potentials and cerebral metabolism during cardiopulmonary bypass with special reference to hypotension induced by prostacyclin infusion.* Journal ThoracicSurg 58; 36:506-518
- 53)Feddersen K., Arén C., Nilsson N. J. et al.: *Cerebral blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass with special reference to effects of hypotension induced by prostacyclin.* Journal AnnThoracSurg 1986; 41: 395-400
- 54)Munoz R., Laussen P., Palacio G., Zienko L., Piercey G., Wessel D. L.: *Changes in whole blood lactate levels during cardiopulmonary bypass for surgery for congenital cardiac disease: an early indicator of morbidity and mortality.* Journal ThoracCardiovascSurg 2000; 119:155-162

- 55)Ranucci M., Toffol B. De, Isgrò G., Romitti F., Conti D., Vicentini M.: *Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: determinants and impact on postoperative outcome*. Journal CriticalCare 2006; 10:167-176
- 56)Johnsson P.: *Markers of cerebral ischemia after cardiac surgery*. Journal CardiothoracVascAnesth 1996; 10:120-126
- 57)Geha A. S., Malt S. H., Nara Y. et al.: *Effect of cardiopulmonary bypass on cerebral metabolism*. Journal ThoracCardiovascSurg 1971; 61:200-211
- 58)Geha A. S., Salaymeh M. T., Abe T. et al.: *Effect of pulsatile cardiopulmonary bypass on cerebral metabolism*. Journal SurgRes 1972; 12: 381-387
- 59)Karkela J., Pasanen M., Kaukinen S. et al.: *Evaluation of hypoxic brain injury with spinal fluid enzymes, lactate and pyruvate*. Journal CritCareMed 1992; 20:378-386
- 60)Åberg T., Ronquist G., Tydén H. et al.: *Adverse effects on the brain in cardiac operations as assessed by biochemical, psychometric and radiologic methods*. Journal ThoracCardiovascSurg 1984; 87:99-105
- 61)Goodman J., Valadka A., Gopinath S., Masahiko U., Robertson C.: *Extracellular lactate and glucose alterations in the brain after head injury measured by microdialysis*. Journal CritCareMed 1999; 27:1965-1973
- 62)Schurr A., Payne R., Miller J., Tseng M., Rigor B.: *Blockade of lactate transport exacerbates delayed neuronal damage in a rat model of cerebral ischemia*. Journal BrainResearch 2001; 895:268-272
- 63)Kaplan J., Dimlich R., Biros M., Hedges J.: *Mechanisms of ischemic cerebral injury*. Journal Resuscitation 1987; 15:149-169
- 64)Barone F., Clark R., Price W., White R., Feuerstein G., Storer B., Ohlstein E.: *Neuron-specific enolase increases in cerebral and systemic circulation following focal ischemia*. Journal BrainResearch 1993; 623:77-82
- 65)Johnsson P., Blomquist S., Lühns C., Malmkvist G., Alling C., Solem J., Ståhl E.: *Neuron-specific enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation*. Journal AnnThoracSurg 2000; 69:750-754
- 66)Isgrò F., Schmidt Ch., Pohl P., Saggau W.: *A predictive parameter in patients with brain related complications after cardiac surgery?* Journal EurCardiothoracSurg 1997; 11:640-644

- 67)Ishida K., Gohara T., Kawata R., Ohtake K., Morimoto Y., Sakabe T.: *Are serum S100 β proteins and neuron-specific enolase predictors of cerebral damage in cardiovascular surgery?* Journal CardiothoracVascAnesth 2003; 17:4-9

Danksagung

Ich bedanke mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Graf und meinem Betreuer Herrn Dr. med. Matthias Arlt. Vielen Dank für eine sehr lehrreiche Zeit während der Datenerhebung dieser Studie und für die tatkräftige und persönliche Unterstützung beim Bearbeiten dieses Themas.

Ich bedanke mich ganz herzlich bei den Patienten, die an dieser Studie teilgenommen haben.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Krutina
Vorname: Tanja
Geburtsdatum: 25. November 1980
Geburtsort: Regensburg
Nationalität: deutsch

Schul Ausbildung:

1987 – 1991 Grundschule Pettendorf
1991 – 2000 Albrecht- Altdorfer- Gymnasium Regensburg
2000 Allgemeine Hochschulreife

Berufsausbildung und –erfahrung:

2000 – 2002 Berufsausbildung zur Rettungsassistentin, Regensburg
2002 – 2003 Hauptamtliche Tätigkeit als Rettungsassistentin beim
Bayerischen Roten Kreuz, Regensburg
2003 Ausbildung zur Lehrrettungsassistentin, Werdau

Studium Humanmedizin:

2003 – 2005 Studium der Humanmedizin, Vorklinischer Abschnitt
2005 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2005 – 2009 Studium der Humanmedizin, Klinischer Abschnitt
2009 2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Nebentätigkeiten:

seit 1998 Ehrenamtliche Tätigkeit beim Bayerischen Roten Kreuz,
Regensburg
seit 2001 Lehrtätigkeit in den Bereichen Sanitäts- und Rettungs-
dienst beim Bayerischen Roten Kreuz, Regensburg
seit 2006 Nebenamtliche Tätigkeit als Lehrrettungsassistentin
beim Arbeiter- Samariter- Bund, München

